

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

Фармакокинетика 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Е.А. Литвин, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:
Литвин Евгений Александрович,
канд. мед. наук, научный сотрудник
лаборатории молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: evgeny.litvin@fccho-moscow.ru

13-цис-Ретиноевая кислота (13-цис-РК) является дифференцировочным агентом для клеток нейробластомы (НБ) и входит в состав постконсолидационной терапии пациентов группы высокого риска. Эффективность данного терапевтического подхода в настоящее время продолжает изучаться. В исследовании фармакокинетики методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором в зависимости от способа приема 13-цис-РК (целые капсулы или извлечение препарата из капсул) включены 26 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование показало, что терапевтической концентрации > 2 мкмоль/л при приеме 13-цис-РК в дозе 160 мг/м^2 удалось достичь в обеих группах независимо от способа приема препарата. Однако содержание в плазме крови 13-цис-РК на 4 ч после введения на 14-й день терапии было выше в группе пациентов, принимавших целую капсулу ($4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л), чем в группе больных, которым для приема необходимо было вскрытие капсулы ($1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л) ($p = 0,022$). Внедрение в клиническую практику терапевтического мониторинга уровня 13-цис-РК в плазме крови у детей с НБ группы высокого риска с оценкой пиковой концентрации и коррекции дозы в последующих курсах может быть важным компонентом оптимизации постконсолидационной терапии, направленным на улучшение выживаемости.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, дифференцировочная терапия, 13-цис-Ретиноевая кислота, фармакокинетика

Литвин Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 20–31.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

Pharmacokinetics of 13-cis-Retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients

E.A. Litvin, D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, M.Ya. Yadgarov, T.V. Shamanskaya

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

13-cis-Retinoic acid is a differentiation agent for neuroblastoma cells and is a part of post-consolidation therapy for high-risk patients. The effectiveness of this therapeutic approach is currently under study. 26 patients with high-risk neuroblastoma treated at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology were included in the study of 13-cis-Retinoic acid pharmacokinetics by high-performance liquid chromatography assay with ultraviolet detector depending on the method of administration of drug (swallowed capsules or opened capsules before administration). This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The current study showed that the therapeutic concentration of $> 2 \mu\text{M}$ when taking 13-cis-Retinoic acid at a dose of $160 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ was achieved in two groups, regardless of the method of drug administration. However, plasma concentrations of 13-cis-Retinoic acid at 4 hours after administration on the 14th day of therapy were higher in the group of patients who swallowed the capsules ($4.1 \pm 1.8 \mu\text{M}$), compared to those who could not do it ($1.9 \pm 1.5 \mu\text{M}$) ($p = 0.022$). The introduction into the clinical practice of therapeutic drug monitoring of 13-cis-retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients with an assessment of peak concentration and dose adjustment of the following courses may be an important point in the attempt to optimize post-consolidation therapy and improve prognosis.

Key words: children, neuroblastoma, high-risk group, differentiation therapy, 13-cis-Retinoic acid, pharmacokinetics

Litvin E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 20–31.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 18.05.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Evgeny A. Litvin,
Cand. med. sci., Scientific
at the Laboratory of Molecular Oncology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: evgeny.litvin@fccho-moscow.ru

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 7–8% всех злокачественных новообразований у детей 0–14 лет [1]. Показано, что НБ крайне гетерогенная по биологическим характеристикам и поведению опухоли. У детей раннего возраста заболевание, как правило, протекает благоприятно, при этом у 50% пациентов

может быть зарегистрирован феномен спонтанной регрессии, в основе которого лежит апоптоз опухолевых клеток [2]. Напротив, у детей в возрасте старше 12–18 месяцев в ряде случаев НБ характеризуется агрессивным клиническим течением, ответственным за большинство случаев смерти от данного новообразования. В основе указанных клинических различий лежит молекулярно-генетический профиль опухоли.

Следует отметить, что одной из особенностей биологического поведения НБ является ее способность к спонтанной и индуцируемой дифференцировке опухолевых клеток, при этом данный феномен не ограничен только локализованными формами заболевания, но возможен и у пациентов с наличием отдаленных метастазов [3].

Данный факт послужил основанием к исследованию и внедрению в клиническую практику лекарственных препаратов, обладающих свойствами индуцировать дифференцировку нейробластов. Важным клиническим обоснованием необходимости данной терапии являлись неудовлетворительные результаты лечения пациентов группы высокого риска. Интенсивная полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и лучевая терапия в сочетании с хирургическим лечением приводили к высокому уровню достижения полного и частичного ответов, однако даже у пациентов, достигших полного ответа, частота рецидивов оставалась очень высокой за счет персистенции опухолевых клеток, соответствовавших концепции существования минимальной остаточной болезни при НБ [4].

Воздействие на остаточную популяцию опухолевых клеток путем индукции дифференцировки и блока пролиферации послужило основанием для активного изучения дифференцировочных агентов в лечении НБ.

Одним из таких агентов является 13-цис-Ретиновая кислота (13-цис-РК, изотретиноин) эффективность которой была показана в ряде доклинических и клинических исследований [4–7].

Однако до сих пор вопросы об эффективности данной терапии, особенностях метаболизма в зависимости от формы приема препарата остаются не до конца изученными. Исследование, проведенное G.J. Veal и соавт., показало важность достижения пиковой концентрации 13-цис-РК в плазме крови (C_{max}) 2 мкмоль/л и более, а также коррекции дозы препарата при более низких ее концентрациях [8].

Представленное в статье исследование направлено на определение фармакокинетики (ФК) 13-цис-РК у пациентов с НБ группы высокого риска в зависимости от способа приема препарата (прием целой капсулы или извлечение препарата из капсулы для маленьких детей, неспособных проглотить ее целиком).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 26 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с октября 2017 г. по март 2019 г., демографические параметры которых указаны в таблице 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с НБ группы высокого риска, включенных в исследование по ФК 13-цис-РК ($n = 26$)

Table 1
General characteristics of patients with high-risk neuroblastoma included in the study of the pharmacokinetics of 13-cis-Retinoic acid (13-cis-RA) ($n = 26$)

Параметр Parameter	Значение Value	
Медиана возраста, месяцы Median age, months	37,3 (разброс 7–110) 37.3 (range: 7–110)	
Распределение по возрастным группам (месяцы), n (%): Distribution by age groups (months), n (%):		
0–12	4 (15)	
12–24	5 (19)	
24–36	3 (12)	
36–48	6 (23)	
48–60	2 (8)	
> 60	6 (23)	
Распределение по полу (соотношение мальчики: девочки – 1:1,3), n (%): Sex distribution (male:female ratio – 1:1.3), n (%):		
мальчики boys	11 (42)	
девочки girls	15 (58)	
Стадия по INSS, n (%): INSS stage, n (%):		
1	0	
2	3 (12)	
3	0	
4	23 (88)	
4S	0	
Статус гена MYCN, n (%): The MYCN gene status, n (%):		
наличие амплификации MYCN amplification	8 (31)	
отсутствие амплификации no MYCN amplification	15 (57)	
Gain	3 (12)	
Форма приема 13-цис-РК, n (%): Method of 13-cis-RA administration, n (%):		
прием целой капсулы whole capsule	16 (62)	
извлечение содержимого из капсулы the contents of the opened capsule	10 (38)	
Причины отмены приема 13-цис-РК ($n = 7$), n : Reasons for 13-cis-RA discontinuation ($n = 7$), n :		
гиперкальциемия hypercalcemia	4	
инфекционный эпизод infectious episode	1	
азотемия azotemia	1	
развитие фимоза, болевой синдром development of phimosis, pain syndrome	1	
Токсичность III–IV степени Grade III–IV toxicity	Целые капсулы, n Whole capsules, n	C извлечением активного вещества, n The contents of the opened capsule, n
Кожная Skin toxicity	8	3
Гастроинтестинальная Gastrointestinal toxicity	2	–
Почечная Renal toxicity	4	1
Болевой синдром Pain syndrome	2	1
Гиперкальциемия Hypercalcemia	3	1
Гематологическая Hematologic toxicity	1	–

Родители пациентов либо их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование и стадирование НБ осуществлялось согласно международным рекомендациям (стадирование по International Neuroblastoma Staging System (INSS)) [9, 10]. Терапия проводилась по модифицированному протоколу NB-2004 [11].

Всем пациентам, вошедшим в исследование, согласно рекомендациям протокола, были проведены индукционная терапия, высокодозная химиотерапия (треосульфат и мелфалан) с последующей ауто-ТГСК.

Препарат 13-цис-ПК (Роаккутан) вводился в качестве постконсолидационной терапии. Режим введения – перорально в суточной дозе 160 мг/м², начиная с 30-го дня после переливания периферических стволовых клеток и в течение 14 дней в 2 приема за сутки (каждые 12 ч), интервал между курсами 14 дней.

Концентрация 13-цис-ПК в плазме крови оценивалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ). Для анализа были взяты временные точки: перед введением 13-цис-ПК (0 ч), через 1, 2, 4 и 6 ч в 1-е сутки введения и на 14-е сутки. Данные, полученные от пациентов, были объединены в 4 группы:

- А – данные 1-го дня, вскрытые капсулы ($n = 6$);
- Б – данные 1-го дня, целые капсулы ($n = 14$);
- В – данные 14-го дня, вскрытые капсулы ($n = 4$);
- Г – данные 14-го дня, целые капсулы ($n = 13$).

Часть пациентов была исключена из анализа на 14-й день в связи с появлением токсических эффектов и отменой терапии, по этой же причине нескольким пациентам не удалось выполнить обсчет параметров ФК (нехватка всех точек для построения фармакокинетических кривых).

Токсичность препарата оценивалась по международным критериям токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE).

Методика количественного определения 13-цис-Ретиноевой кислоты

Как уже описывалось выше, для количественного анализа 13-цис-ПК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработана и валидирована методика, основанная на ВЭЖХ-УФ. Валидацию проводили по следующим параметрам: селективность, точность, прецизионность, линейность, стабильность; также был определен предел количественного обнаружения и учитывался эффект матрицы.

Фармакокинетический анализ

Для расчета параметров ФК по данным концентраций препарата в плазме крови использовали программное обеспечение WinNonLin версии 6.1. В

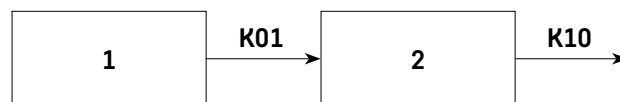
качестве модели была выбрана однокомpartmentная модель с кинетикой всасывания и выведения первого порядка (далее в тексте модель №3).

Рисунок 1

Однокомpartmentная модель с кинетикой всасывания и выведения первого порядка

Figure 1

One-compartment model with first-order absorption and elimination kinetics



Концентрация препарата в момент времени задается уравнением:

$$C(T) = D \times K01/V/(K01 - K10) \times (\exp(-K10 \times T) - \exp(-K01 \times T)),$$

где $C(T)$ – концентрация 13-цис-ПК в момент времени, D – доза препарата, $K01$ – константа скорости всасывания, $K10$ – константа скорости элиминации, V – объем распределения, T – интересующий момент времени.

Данные, не укладывающиеся в эту модель, обчитывали модельно-независимым методом (NCA) и сравнивали с результатами компартментной модели. Сравнение проводили по параметрам Cl/F (наблюдаемый клиренс), AUC (площадь под кривой), $K10HL$ (время полувыведения для модельно-независимого метода $T_{1/2}$), V/F (кажущийся объем распределения), T_{max} (время достижения максимальной концентрации) и C_{max} (пиковая концентрация), указанным в таблице 2.

Статистический анализ

Для определения различий между параметрами ФК ввиду малой выборки пациентов использовали критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость была дана для значений $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза НБ составила 37,3 (разброс: 7–110) мес. В зависимости от возраста пациенты распределились следующим образом: до 1 года – 4 (15%) человека, от 1 года до 2 лет – 5 (19%), от 2 до 3 лет – 3 (12%), от 3 до 4 лет – 6 (23%), от 4 до 5 лет – 2 (8%), старше 5 лет – 6 (23%) детей. Как мы видим, 34% из числа всех больных были дети первых 2 лет жизни, у которых прием капсулы целиком, вероятнее всего, вызовет затруднение. Соотношение мальчики:девочки – 1:1,3. Распределение по стадиям INSS: 23 (88%) пациента имели 4-ю стадию, 3 (12%) – 2-ю. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у 8 (31%) пациентов выявлена амплификация гена *MYCN*,

у 15 (57%) больных неблагоприятных цитогенетических маркеров не выявлено и у 3 (12%) детей определен gain *MYCN*. Информация представлена в таблице 1.

Фармакокинетика 13-цис-Ретиноевой кислоты

По каждой группе пациентов подсчитаны параметры ФК, объединенные в таблице 3.

Исходя из этих результатов видно, что всем пациентам удалось набрать терапевтическую концентрацию изотретионина в плазме крови (выше 2 мкмоль/л). Статистический анализ не выявил различий кроме параметра T_{max} в группах А и Б ($p = 0,047$), т. е. препарат достигал максимальной концентрации в плазме в случае извлечения его из капсулы быстрее, чем при приеме капсулы целиком.

Объем распределения во всех случаях кроме группы В означал, что изотретионин имеет сродство к тканям НБ. Показатели AUC и K10HL с течением времени растут, что связано с достижением стабильного состояния в процессе терапии.

Также более детальный анализ концентраций показал, что содержание 13-цис-ПК на 4-й час после введения на 14-й день терапии у группы Г (прием целой капсулы) было выше и составило $4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л, а у группы В (извлечение препарата из капсулы) – $1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л ($p = 0,022$), на 6-й час различия субзначимы ($p = 0,181$). Также выявлены субзначимые различия на 4-й час 1-го дня терапии у группы Б ($p = 0,109$).

Таблица 2
Данные моделирования ФК-параметров

Table 2
Pharmacokinetic modeling data

Параметр Parameter	AUC, мкмоль/л*ч AUC, $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$	C_{max} , мкмоль/л C_{max} , $\mu\text{mol/L}$	T_{max} , ч T_{max} , h	Cl/F, л/ч Cl/F, L/h	V/F, л V/F, L	K10HL, ч K10HL, h
NCA	27,54 \pm 29,28	5,88 \pm 7,09	3,27 \pm 1,94	2,47 \pm 2,86	12,67 \pm 10,00	29,39 \pm 64,63
Модель №3 Model №3	68,85 \pm 83,42	4,16 \pm 2,45	2,82 \pm 1,63	2,25 \pm 2,45	8,87 \pm 6,20	9,51 \pm 14,69

Note. Here and in table 3: AUC – area under the curve, C_{max} – peak concentration, T_{max} – time-to-peak concentration, Cl/F – apparent clearance, V/F – apparent volume of distribution, K10HL – elimination half-life, K01HL – absorption half-life.

Таблица 3
Сравнение параметров ФК пациентов с НБ по группам

Table 3
The comparison of the pharmacokinetic parameters of neuroblastoma patients between the groups

Параметр Parameter	Исследуемые группы Groups under study				Межгрупповое сравнение, p-value Intergroup comparison, p-value	
	А	Б	В	Г	А/Б	В/Г
AUC, мкмоль/л*ч AUC, $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$	22,041 \pm 18,153	36,248 \pm 20,939	71,678 \pm 48,817	103,523 \pm 101,966	0,253	0,721
C_{max} , мкмоль/л C_{max} , $\mu\text{mol/L}$	4,281 \pm 3,732	3,112 \pm 1,767	5,804 \pm 1,058	4,201 \pm 1,756	0,353	0,799
T_{max} , ч T_{max} , h	1,829 \pm 0,429	2,693 \pm 0,343	2,368 \pm 1,571	3,418 \pm 1,941	0,047*	0,064
Cl/F, л/ч Cl/F, L/h	4,374 \pm 3,108	2,076 \pm 1,108	1,041 \pm 0,709	1,648 \pm 2,075	0,147	0,769
V/F, л V/F, L	10,157 \pm 6,676	12,201 \pm 9,095	5,581 \pm 1,408	7,543 \pm 3,149	0,890	0,154
K10HL, ч K10HL, h	1,749 \pm 0,634	7,406 \pm 9,389	8,123 \pm 6,470	14,209 \pm 18,212	0,142	0,895
K01HL, ч K01HL, h	1,126 \pm 0,459	1,493 \pm 0,680	0,588 \pm 0,340	1,697 \pm 1,411	0,875	0,725

Примечание. * – критическое значение $p = 0,05$.
Note. * – the critical value of $p = 0,05$

Оценка токсичности

У 7 (27%) из 26 пациентов выраженное изменение клинических данных и лабораторных показателей потребовало отмены препарата на 1-м курсе приема 13-цис-ПК (таблица 1).

Токсичность препарата III–IV степени оценивалась по общим критериям токсичности СТСАЕ. Всем пациентам до начала терапии, на 8-й и 14-й дни или при появлении клинических жалоб проводилась оценка биохимического и клинического анализа крови. В ходе нашего исследования отмечена корреляция между проявлением токсичности и пиковой концентрации 13-цис-ПК в сыворотке крови у некоторых пациентов разных групп.

Всего у 15/26 (58%) пациентов отмечена токсичность III–IV степени; в группе детей, которые принимали целые капсулы, у 11/16 (69%) зафиксирована токсичность III–IV степени, из которых 10 (91%) достигли концентрации 13-цис-ПК более 4 мкмоль/л в плазме крови. В группе пациентов, которым приходилось вскрывать капсулы, у 4/10 (40%) детей выявлена токсичность III–IV степени, при этом концентрация 13-цис-ПК более 4 мкмоль/л в плазме крови была отмечена у 3 (75%) пациентов.

В группе пациентов, которые принимали капсулы целиком, у 11/16 (69%) детей (при достижении концентрации 13-цис-ПК более 4 мкмоль/л, $n = 10$) наблюдалась гематологическая ($n = 1$) и гастроинтестинальная токсичность ($n = 2$), кожные проявления

Таблица 4

Результаты сравнения концентрации (С; мкмоль/л) 13-цис-РК в 1-й день в 0, 2, 4, 6 ч между группами А и Б с использованием критерия Манна–Уитни

Table 4

The results of comparison of 13-cis-RA concentration (C; $\mu\text{mol/l}$) measured on Day 1 at Hour 0, 2, 4 and 6 between groups A and B using the Mann–Whitney test

Время, ч Time, h	Группа пациентов с учетом концентрации 13-цис-РК, мкмоль/л Patient group with respect to the concentration of 13-cis-RA, $\mu\text{mol/l}$								Межгрупповое сравнение, p-value Inter group com parison, p-value
	А				Б				
	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	
0	0,18	0,20	0	0,40	0,16	0,08	0	0,20	0,153
1	1,29	2,17	0,13	5,07	1,19	2,88	0	15,18	0,968
2	1,85	4,21	0,86	14,90	1,99	3,29	0,20	13,27	0,841
4	2,51	2,40	0,46	4,36	3,95	5,91	1,32	34,56	0,109*
6	2,15	1,84	0,16	3,32	2,72	5,93	1,07	43,37	0,239

Примечание. Значение p рассчитывалось для медианных значений концентрации 13-цис-РК. Критическое значение $p = 0,05$; различий не выявлено. * – на 4 ч различия субзначимы.
Note. P-value was calculated for the median values of 13-cis-Retinoic acid concentration. The critical value of $p = 0,05$; no difference in 13-cis-RA concentrations was detected. * – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 4 was sub-significant.

Таблица 5

Результаты сравнения концентрации (С; мкмоль/л) 13-цис-РК на 14-е сутки в 0, 2, 4, 6 ч между группами В и Г с использованием критерия Манна–Уитни

Table 5

The results of comparison of 13-cis-Retinoic acid concentration (C; $\mu\text{mol/l}$) measured on Day 14 at Hour 0, 2, 4 and 6 between groups B and Г using the Mann–Whitney test

Время, ч Time, h	Группа пациентов с учетом концентрации 13-цис-РК Patient group with respect to the concentration of 13-cis-RA								Межгрупповое сравнение, p-value Inter group com parison, p-value
	В				Г				
	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	
0	1,46	1,44	0,18	2,49	1,80	1,97	0	5,03	0,46
1	1,90	2,26	0	6,73	1,89	2,43	0,66	6,92	0,59
2	1,95	2,47	0,45	4,78	2,37	3,20	0,83	7,85	0,46
4	1,67	1,97	0,36	4,82	5,19	4,16	1,11	5,93	0,02*
6	1,83	2,24	0,27	4,54	3,05	3,2	1,28	5,07	0,18**

Примечание. Значение p рассчитывалось для медианных значений концентрации 13-цис-РК. Критическое значение $p = 0,05$. * – различия выявлены на 4 ч; ** – на 6 ч различия субзначимы.
Note. P-value was calculated for the median values of 13-cis-RA concentration. The critical value of $p = 0,05$. * – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 4 was detected. ** – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 6 was sub-significant.

($n = 8$), болевой синдром ($n = 2$), азотемия ($n = 5$), электролитные нарушения (гиперкальциемия) ($n = 2$) III–IV степени и у 1 пациента с концентрацией 13-цис-РК менее 4 мкмоль/л (3,5 мкмоль/л) была отмечена только гиперкальциемия III степени. В группе пациентов, которым приходилось вскрывать капсулы, у 4/10 (40%) детей (концентрация 13-цис-РК более 4 мкмоль/л, $n = 3$) отмечались кожные проявления ($n = 2$), электролитные нарушения (гиперкальциемия) ($n = 1$) III–IV степени (таблица 1), в то же время у пациента с концентрацией 13-цис-РК менее 4 мкмоль/л (3 мкмоль/л) токсичность проявлялась в виде развития болевого синдрома, азотемии и сухости кожного покрова III–IV степени.

Индивидуальные графики концентраций приема 13-цис-РК в плазме крови пациентов представлены на рисунках 2 и 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопросы терапии пациентов с НБ группы высокого риска являются актуальными на протяжении многих

лет. Одним из этапов лечения является способ воздействия на минимальную остаточную опухолевую массу, что для пациентов с НБ основано на свойстве опухолевых клеток (нейробластов) к дифференцировке и данный этап проводится после интенсивных курсов индукции и консолидации [4].

Одним из наиболее активных индукторов дифференцировки нейробластов являются производные витамина А – ретиноиды. В исследованиях *in vitro*, проведенных на клеточных линиях НБ, было показано, что синтетический ретиноид 13-цис-РК обладает способностью блокировать пролиферацию опухолевых клеток независимо от статуса гена *MYCN*. При наличии амплификации гена *MYCN* добавление 13-цис-РК в культуры клеток приводило к снижению его экспрессии [12]. Нарушение пролиферации клеток НБ отмечалось при достижении концентрации 13-цис-РК выше 5–10 мкмоль/л. Кроме того, 13-цис-РК была активна в отношении клеточных линий НБ, полученных от пациентов с рецидивом заболевания после химиолучевой терапии, что свидетельствовало о том, что сформированная химиорезистентность не приводила

к развитию резистентности к 13-цис-ПК. Активность 13-цис-ПК в отношении клеточных линий НБ сохранилась при повторном использовании препарата, приводя к повторному аресту пролиферации. Было высказано предположение о возможности использования коротких курсов 13-цис-ПК в высоких дозах, что, с одной стороны, позволило бы добиться необходимых концентраций препарата в сыворотке крови (> 5 мкмоль/л), с другой – могло бы разрешиться проявлением побочных эффектов ретиноидов во время интервала между курсами терапии [13].

Данные об эффективности коротких курсов высоких доз 13-цис-ПК, полученные в исследованиях *in vitro*, были подтверждены клиническими исследованиями [13].

Предложенная концепция была положена в основу рандомизированного исследования III фазы, проведенного Детской онкологической группой (Children's Cancer Group) в США [7]. Пациенты с НБ группы высокого риска получали стандартную интенсивную индукционную терапию, в дальнейшем в ходе первой рандомизации проводилась сравнительная оценка эффективности высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК и стандартной полихимиотерапии. В рамках второй рандомизации пациенты получали либо терапию 13-цис-ПК в дозе 160 мг/м²/сут (в 2 приема) курсами по 14 дней с интервалом между курсами 14 дней, всего 6 курсов, либо терапию плацебо. Таким образом, после проведения второй рандомизации сформировались 4 терапевтические группы, отличающиеся по варианту консолидирующей терапии (ауто-ТГСК или стандартная терапия) и приему 13-цис-ПК. Было показано, что терапия 13-цис-ПК приводила к лучшим показателям 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) как у пациентов после ауто-ТГСК, так и у больных, которым была проведена стандартная полихимиотерапия в качестве консолидации. Наиболее высокие показатели БСВ были получены у пациентов, которым была проведена высокодозная терапия и терапия ретиноидами [7].

Напротив, использование постоянного приема низких доз 13-цис-ПК в исследовании Европейской группы по оптимизации терапии НБ не показало преимуществ перед плацебо [14]. В рандомизированное исследование III фазы были включены 175 пациентов с НБ группы высокого риска из 10 стран. Пациенты были рандомизированы на терапию 13-цис-ПК в дозе 0,75 мг/кг/сут, прием препарата 1 раз в сутки на протяжении 4 лет или до момента констатации рецидива/прогрессирования либо на терапию плацебо. Трехлетняя БСВ значимо не различалась в 2 группах и составила 37% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и 42% у больных, получавших плацебо ($p = 0,62$) [14].

Таким образом, результаты исследования K. Matthey и соавт. на длительное время сформировали принципы лечения пациентов с НБ группы высокого риска: индукционная терапия, консолидация с использованием ауто-ТГСК и дифференцировочная терапия 13-цис-ПК.

Механизм действия 13-цис-ПК включает в себя связывание с рецепторами семейства транскрипционных факторов стероидных/тиреоидных гормонов: рецептор ретиноевой кислоты (Retinoid acid receptor) и ретиноидный рецептор X (Retinoid X receptor). Последние экспрессируются на большинстве клеточных линий НБ независимо от наличия или отсутствия амплификации гена *MYCN* [15]. Рецепторы имеют по своей структуре как ДНК-связывающие домены, так и домены связывания с 13-цис-ПК. Связь 13-цис-ПК с указанными рецепторами приводит к нарушению транскрипции целого ряда генов, что, в свою очередь, выражается в нарушении пролиферации и индукции дифференцировки опухолевых клеток [16].

Применение 13-цис-ПК у пациентов с рецидивами НБ при наличии большой опухолевой массы не показало своей эффективности. Объективные ответы были отмечены только у 2/22 (9,1%) пациентов, что еще раз подчеркивало целесообразность назначения данного препарата для лечения минимальной остаточной болезни [17].

Исследование I фазы, проведенное в США, позволило определить максимальную переносимую дозу и профиль токсичности высоких доз 13-цис-ПК [13]. Исследовалось 4 дозовых режима 13-цис-ПК – 100, 125, 160, 200 мг/м²/сут. Суточная доза делилась на 2 приема с интервалом в 12 ч. Длительность курса составляла 14 дней, далее следовала пауза в 14 дней. Максимальная переносимая доза составила 160 мг/м²/сут. Дозолимитирующая токсичность включала гиперкальциемию, кожную токсичность, рвоту в сочетании с анемией и тромбоцитопенией. Гиперкальциемия любой степени тяжести была отмечена у 13/41 (32%) пациентов при проведении 29/335 (9%) курсов терапии. При этом IV степень токсичности была диагностирована только у 3 пациентов: 1 случай при дозе препарата 160 мг/м²/сут и 2 – при дозе 200 мг/м²/сут. Только у 1 пациента были отмечены клинические проявления в виде миалгии и артралгии. Важным наблюдением явилась прямая зависимость частоты развития гиперкальциемии от дозы препарата. Гематологическая токсичность была диагностирована только у 8/51 (16%) пациентов при проведении 10/407 (3%) курсов терапии. При этом токсичность III степени отмечена только у 4 больных.

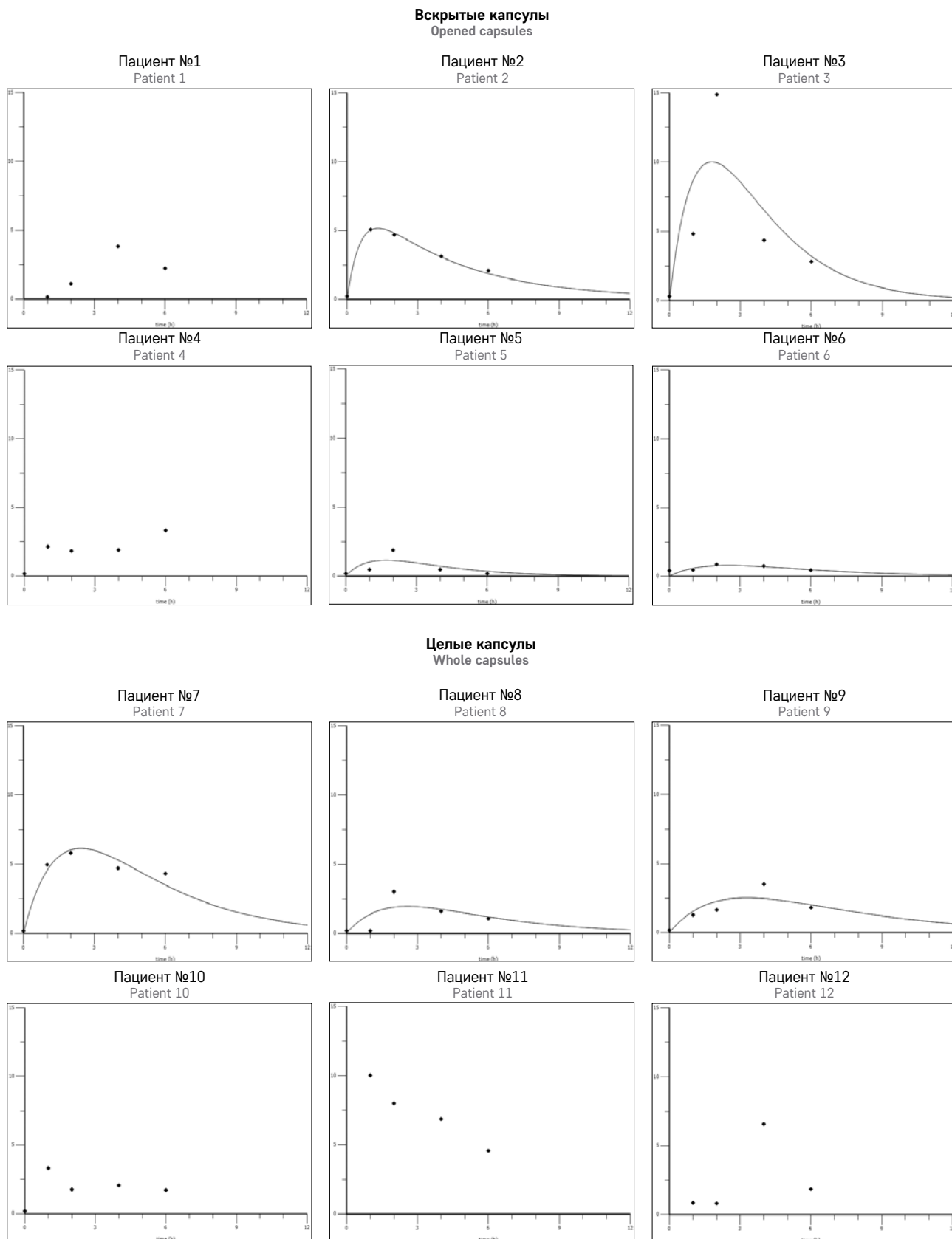
Напротив, при анализе всех видов побочных эффектов 13-цис-ПК было показано, что различные виды токсичности I–II степени были выявлены у

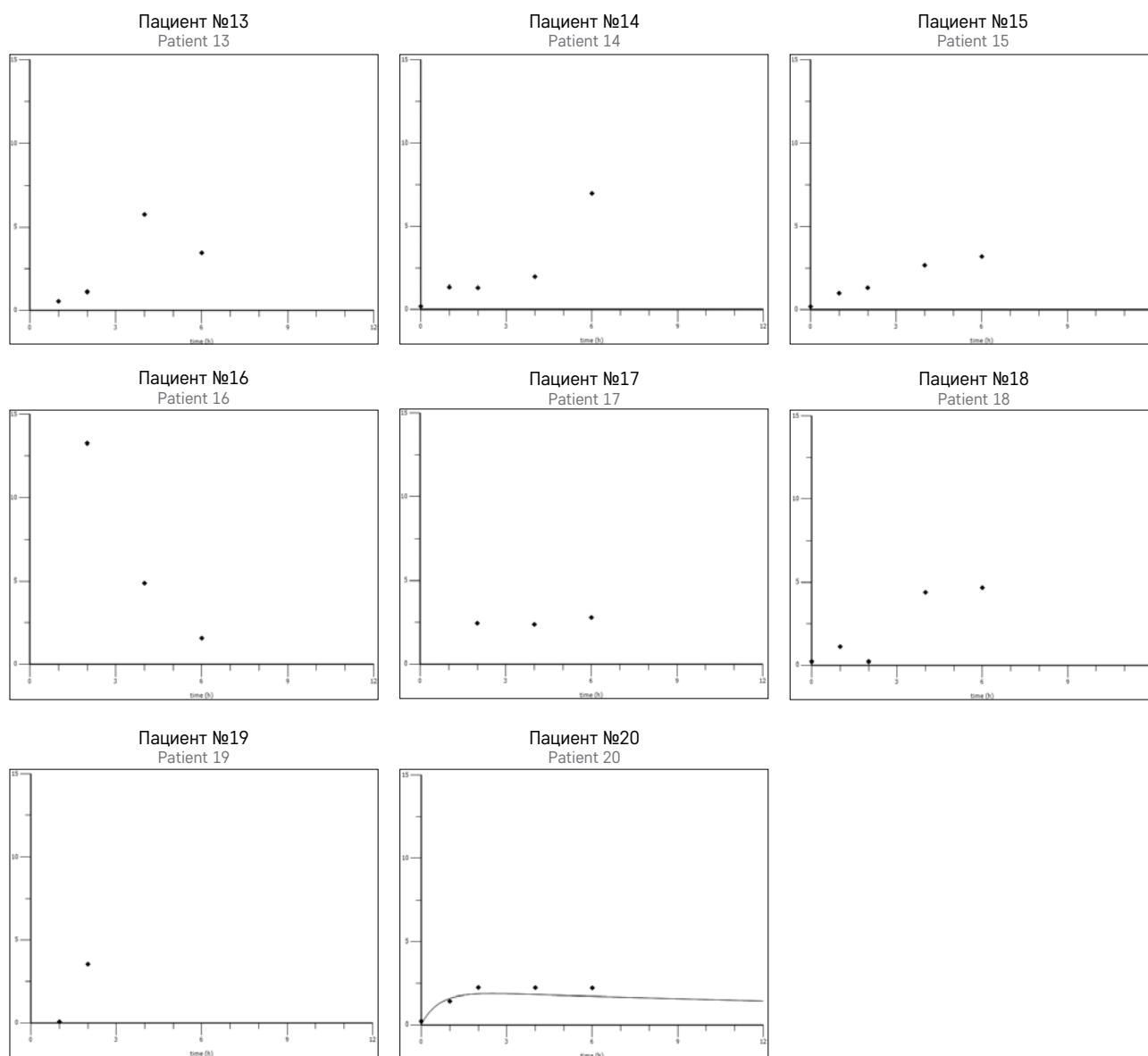
Рисунок 2

Индивидуальные графики содержания 13-цис-ПК в плазме крови пациентов в 1-й день приема препарата. Ось абсцисс – время (ч), ось ординат – концентрация (мкмоль/л). Точки – реальные значения концентраций, линии – смоделированное поведение препарата

Figure 2

Individual graphs showing plasma concentration of 13-cis-RA determined on Day 1 of treatment. The X-axis shows time (h), the Y-axis shows concentration ($\mu\text{mol/l}$). The points represent real values of concentrations, the lines represent models of drug behavior





большинства больных, включенных в исследование. Наиболее характерным видом токсичности I-II степени являлось поражение кожи и слизистых оболочек в виде сухой кожи, хейлита, конъюнктивита или эритематозных, макулопапулярных и буллезных высыпаний. Интересным наблюдением явился случай одностороннего некроза костного мозга, сопровождавшегося выраженной болью в бедре через 2 года от момента окончания 7 курсов терапии.

Мы в своей клинической практике тоже отмечали наличие изменений в костной ткани как редкое проявление токсичности приема 13-цис-ПК (пациент не включен в указанное исследование). В первую очередь выявленные изменения требуют дифференциального диагноза со специфическими метастатическими изменениями, необходимо проведение дообследования, а иногда и биопсии выявленных изменений для исключения рецидива/прогрессии заболевания [18].

Фармакокинетические исследования, включавшие анализ концентраций 13-цис-ПК на 2-й, 4-й,

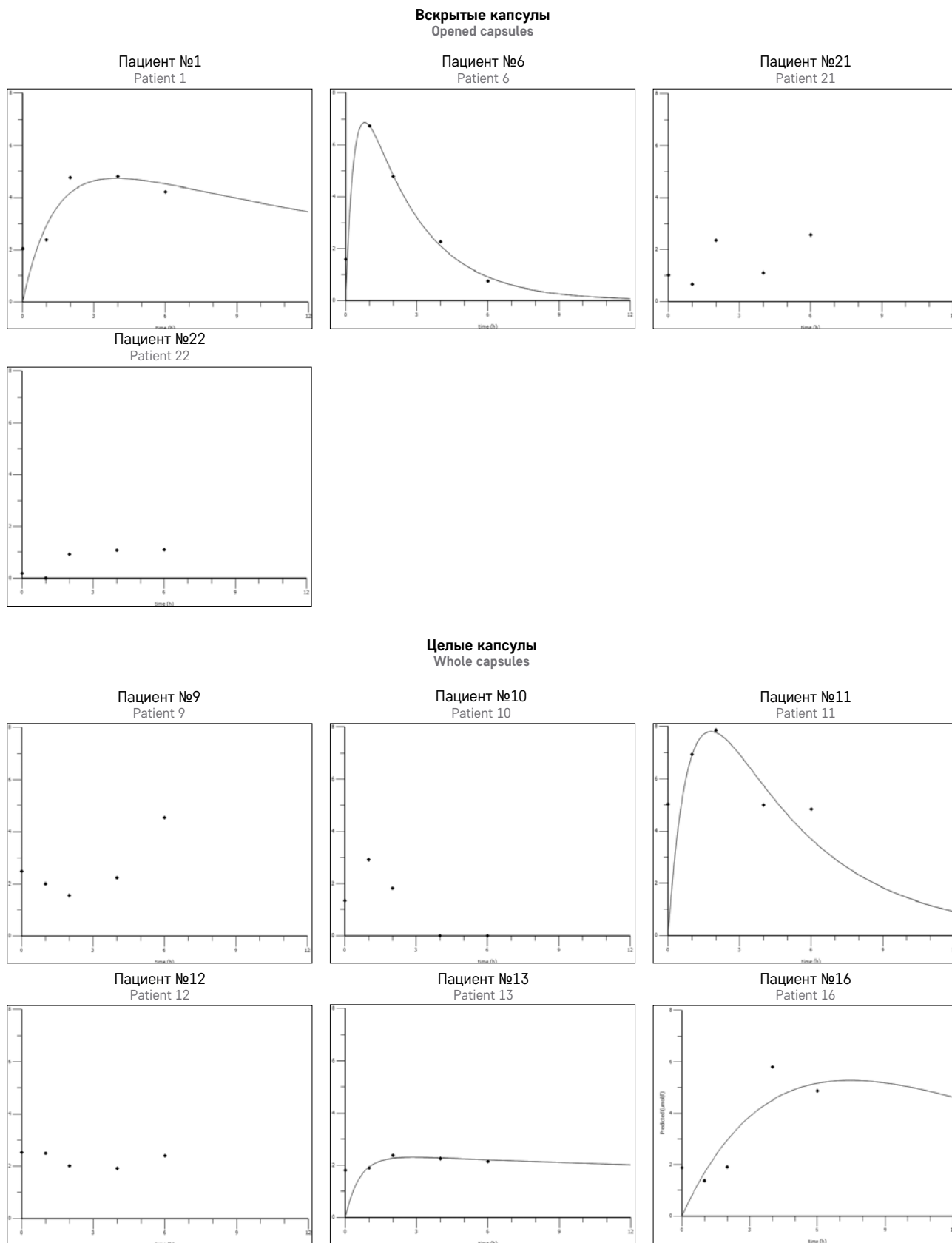
6-й и 8-й час от приема утренней дозы препарата в 1-й и 14-й дни показали значительные различия как между отдельными индивидуумами, так и у отдельных пациентов на фоне повторных курсов лечения. Средняя пиковая концентрация препарата в исследовании I фазы составила $7,4 \pm 3,0$ мкмоль/л при использовании дозы $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. Было показано, что пиковые концентрации 13-цис-ПК повышаются с увеличением дозы препарата, однако непропорционально увеличению дозы, что указывало на большую скорость метаболизма и выведения при более высоких дозовых режимах использования. Важным наблюдением явилось выявление зависимости максимальных пиковых концентраций препарата ≥ 10 мкмоль/л и частоты побочных эффектов III–IV степени (50% при концентрации ≥ 10 мкмоль/л против 12% при концентрации < 10 мкмоль/л; $p = 0,001$). Статистически значимых различий в пиковых концентрациях препарата в 1-й и 14-й дни одного курса отмечено не было [13].

Рисунок 3

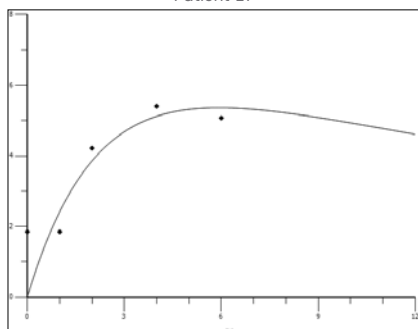
Индивидуальные графики содержания 13-цис-ПК в плазме крови пациентов на 14-й день приема препарата. Ось абсцисс – время (ч), ось ординат – концентрация (мкмоль/л). Точки – реальные значения концентраций, линии – смоделированное поведение препарата

Figure 3

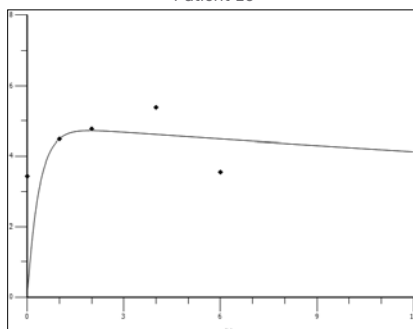
Individual graphs showing plasma concentration of 13-cis-RA determined on Day 14 of treatment. The X-axis shows time (h), the Y-axis shows concentration ($\mu\text{mol/L}$). The points represent real values of concentrations, the lines represent models of drug behavior



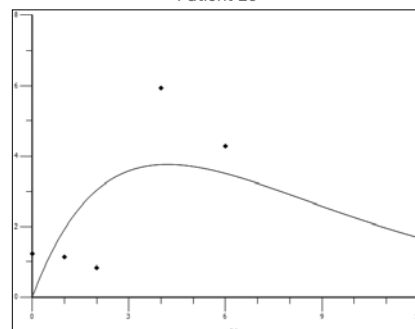
Пациент №17
Patient 17



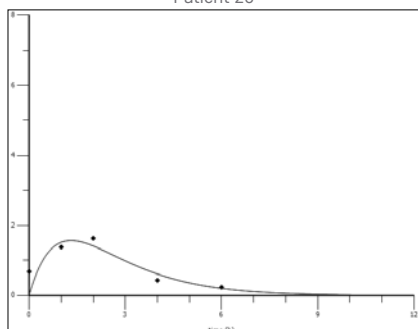
Пациент №18
Patient 18



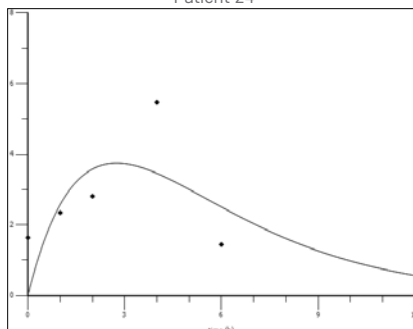
Пациент №20
Patient 20



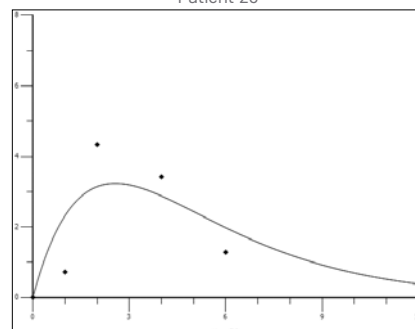
Пациент №23
Patient 23



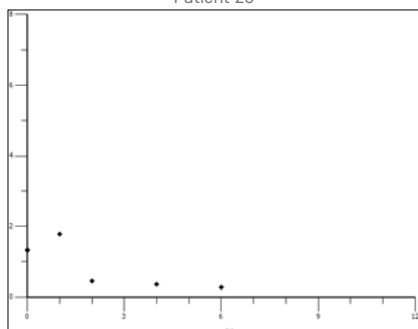
Пациент №24
Patient 24



Пациент №25
Patient 25



Пациент №26
Patient 26



Однако не только дозовый режим, но и способ приема препарата может оказывать влияние на пиковые концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. В настоящее время наиболее доступной лекарственной формой приема препарата являются капсулы. Как известно, пик заболеваемости НБ приходится на детей раннего возраста, которые в большинстве случаев не могут самостоятельно проглотить капсулы 13-цис-ПК, и родителям приходится вскрывать и извлекать препарат из капсулы различными способами. В нашем исследовании 10/26 (38%) пациентов не могли проглатывать капсулу целиком, и родителям приходилось разными способами извлекать препарат, что потенциально может снижать количество поступающего активного вещества в организм и влиять на эффективность терапии. Часто пациенты после высокодозной полихимиотерапии и ауто-ТГСК могут находиться на зондовом питании, в этом случае доза поступившего препарата может быть еще ниже.

Работа G.J. Veal и соавт. показала, что достижение C_{max} 13-цис-ПК при суточной дозе в 160 мг/м^2 было статистически значимо выше у пациентов, которые могли проглотить капсулу препарата целиком ($4,0 \pm 2,2$ против $2,6 \pm 1,8$ мкмоль/л; $p = 0,0012$) [8]. Пороговый уровень C_{max} более 2 мкмоль/л был достигнут в 93% (25/27) случаев в группе пациентов, которые смогли проглотить капсулы целиком, и только в 53% (42/76) в группе пациентов, которым приходилось извлекать препарат из капсулы. Эти данные послужили обоснованием корректировки дозы препарата на 2-м и последующих курсах при отсутствии достижения C_{max} равной 2 мкмоль/л . Таким больным в дальнейшем увеличивали суточную дозу на 25% (200 мг/м^2) до достижения оптимального уровня концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. Однако достижение на следующих курсах более высоких концентраций 13-цис-ПК в плазме крови может быть связано не только с корректировкой дозы, но и с тем, что родители становятся более ответственными при попытке дать препарат ребенку и стараются максимально полно извлечь препарат из капсулы при необходимости ее вскрытия, не исключают этого и сами авторы работы [8]. Более поздний анализ этой работы показал, что 3-летняя БСВ в группе пациентов, которым проводился терапевтический мониторинг 13-цис-ПК, была несколько выше и составила 67% против 51% в группе больных, которым не проводилась коррекция препарата на следующих курсах. Несмотря на то, что разница в показателях БСВ не была статистически достоверной ($p = 0,1113$), эти результаты наводят на

определенные рассуждения о важности мониторинга и коррекции дозы 13-цис-ПК [19].

Влияние концентрации 13-цис-ПК и ее метаболита 4-охо-13-цис-ПК в сыворотке крови на отдаленный прогноз было продемонстрировано в исследовании Children's Oncology Group (COG) [20]. Пациенты старшего возраста (более 18 месяцев) с низким уровнем концентраций указанных веществ имели худшие результаты отдаленной выживаемости. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для группы больных старше 18 месяцев с уровнем концентрации 13-цис-ПК более 75-го перцентиля (2,5 мкмоль/л) была статистически выше (73%) против 63% в группе больных с концентрацией 13-цис-ПК менее 25-го перцентиля (0,6 мкмоль/л) ($p = 0,039$). Оценку концентрации 13-цис-ПК и ее метаболита 4-охо-13-цис-ПК проводили на 4-й час 14-го дня приема препарата [20]. Необходимо подчеркнуть, что в исследование вошли пациенты, у которых этап постконсолидационной терапии включал помимо приема 13-цис-ПК иммунотерапию анти-GD2-антителами ch14.18.

В нашей когорте у всех пациентов удалось достигнуть C_{max} более 2 мкмоль/л. Однако при оценке концентрации 13-цис-ПК на 4-й час 14-го дня терапии мы выявили, что у пациентов, которые принимали целые капсулы, уровень препарата в плазме крови был статистически значимо выше ($4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л), чем у детей, для которых необходимо было извлечение из капсулы ($1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л; $p = 0,022$). Следует отметить, что наше исследование было ограничено небольшим числом больных и для решения данной проблемы необходимо дальнейшее продолжение работы. На рисунках 2 и 3 продемонстрировано, как изменяется концентрация 13-цис-ПК в плазме отдельных пациентов, что еще раз подчеркивает влияние на особенности метаболизма препарата различных факторов, как уже известных, например возраст, форма приема, так и тех, которые еще предстоит изучить.

Вопросы оптимального режима терапии 13-цис-ПК касаются не только суточной дозы и ее корректировки, но и длительности лечения. Так, описание нескольких клинических случаев продемонстрировало эффективность, безопасность и переносимость более длительного приема препарата (15–55 циклов приема 13-цис-ПК в суточной дозе 160 мг/м²) [21].

В последнее время эффективность 13-цис-ПК в лечении НБ вызывает все больше вопросов и споров [5, 22]. При оценке исследований, посвященных применению 13-цис-ПК в терапии НБ и опубликованных в Cochrane Library, MEDLINE и PubMed, F. Peinemann и соавт. подвергают сомнению эффективность данного метода лечения в качестве постконсолидационной терапии НБ [22].

В настоящее время данный вид лечения исключен из клинических рекомендаций по терапии НБ группы высокого риска в Германии [11]. Тем не менее 13-цис-ПК остается стандартом лечения в комбинации с иммунотерапией анти-GD2-антителами в США (COG) и Европе (SIOPEN).

Приведенные выше данные о корреляции концентраций 13-цис-ПК и выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска [20] указывают на необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на оценку эффективности применения 13-цис-ПК на основе терапевтического мониторинга концентраций препарата и адаптации дозового режима к индивидуальным параметрам ФК пациента [8]. Возможно, жидкая форма препарата, более удобная для дозирования у детей раннего возраста, приведет к восстановлению репутации 13-цис-ПК. С 2018 г. начато проведение I-II фазы исследования по оценке биодоступности и ФК жидкой формы 13-цис-ПК у пациентов в возрасте от 0 до 21 года с диагнозом НБ [23].

Появились также исследования, продемонстрировавшие синергичный эффект от применения 13-цис-ПК в комбинации с рядом других препаратов (например, МЕК-ингибиторов) [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение 13-цис-ПК является одним из элементов постконсолидационной терапии НБ группы высокого риска, однако эффективность данного вида лечения подвергается сомнению.

Достижение необходимой терапевтической концентрации 13-цис-ПК приводит к блокированию пролиферации опухолевых клеток независимо от статуса гена *MYCN*, при этом наибольшая эффективность 13-цис-ПК показана в контексте терапии минимальной остаточной болезни.

Способ приема и дозовый режим оказывают влияние на пиковые концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. Для терапевтического мониторинга уровня 13-цис-ПК в плазме крови у детей с НБ необходимо применение метода ВЭЖХ-УФ с оценкой пиковой концентрации и необходимости коррекции дозы на следующих курсах.

В ходе настоящего исследования метод ВЭЖХ-УФ успешно валидирован и может использоваться в клинической практике для изучения ФК и терапевтического мониторинга данного лекарственного препарата.

Исследование ФК на основе этого метода показало, что полученные данные соотносятся с результатами, описанными в литературе ранее. Показаны статистически значимо более высокие концентрации 13-цис-ПК на 4-й час 14-го дня терапии в группе пациентов, принимавших целые капсулы. В ходе настоящего исследования выявлена зависимость

максимальных пиковых концентраций и частоты побочных эффектов III–IV степени, что диктует необходимость проведения терапевтического мониторинга.

Коррекция дозового режима на основе оценки уровня концентрации 13-цис-РК в плазме крови требует дальнейшего изучения.

Вероятно, необходимо внедрение в практику жидкой формы препарата для удобства дозирования у детей раннего возраста.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают глубокую благодарность врачу-детскому онкологу НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Сагояну Г.Б. за помощь в сборе материала для лабораторного анализа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Litvin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5339>

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

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

Pshonkin A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

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

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

Литература

- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD; 1999. Pp. 65–72.
- D'Angio G.J., Evans A.E., Koop C.E. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* 1971; 1 (7708): 1046–9.
- Diede S.J. Spontaneous regression of metastatic cancer: learning from neuroblastoma. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (2): 71–2.
- Reynolds C.P. Detection and treatment of minimal residual disease in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (5): 56–66.
- 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
- Veal G.J., Errington J., Redfern C.P., Pearson A.D., Boddy A.V. Influence of isomerisation on the growth inhibitory effects and cellular activity of 13-cis and all-trans retinoic acid in neuroblastoma cells. *Biochem Pharmacol* 2002; 63 (2): 207–15.
- 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 (16):1165–73.
- Veal G.J., Errington J., Rowbotham S.E., Illingworth N.A., Malik G., Cole M., et al. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (2): 469–79.
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Berthold F., Castleberry R.P., D'Angio G., et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6 (12): 1874–81.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry 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.
- Thorsten S., Barbara H., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; 229 (3): 147–67.
- Sidell H. Retinoic acid-induced growth inhibition and morphologic differentiation of human neuroblastoma cells in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68 (4): 589–96.
- Villablanca J.G., Khan A.A., Avramis V.I., Seeger R.C., Matthay K.K., Ramsay N.K., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4): 894–901.
- Kohler J.A., Imeson J., Ellershaw C., Lie S.O. A randomized trial of 13-cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high dose therapy. *Br J Cancer* 2000; 83 (9): 1124–7.
- Li C., Einhorn P.A., Reynolds C.P. Expression of retinoic acid receptors alpha, beta, and gamma in human neuroblastoma cell lines. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385 (1): 221–7.
- Reynolds C.P., Kane D.J., Einhorn P.A., Matthay K.K., Crouse V.L., Wilbur J.R., et al. Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366 (1): 203–11.
- Finklestein J.Z., Krailo M.D., Lenarsky C., Ladisch S., Blair G.K., Reynolds C.P., et al. 13-cis-Retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20 (4): 307–11.
- Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Большаков Н.А., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н. и др. Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (2): 60–5.
- Veal G. Clinical follow-up of high-risk neuroblastoma patients receiving individualized 13-cis-retinoic acid based on pharmacological exposure as part of a national UK study. *Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. Cairns, Australia; 2016. P. 211.*
- Cho H., Yang S., Sonawane P., Yu A.L., Park J.R., Kreisman S., et al. Pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in COG phase III neuroblastoma studies. *Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. Cairns, Australia; 2016. P. 217.*
- Cash T., Alazraki A., Qayed M., Katzenstein H.M. Prolonged Isotretinoin in Ultra High-Risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (1): 33–5.
- Peinemann F., van Dalen E.C., Enk H., Berthold F. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017 (8): CD010685.
- ClinicalTrials.gov Oral Liquid 13-cis-retinoic Acid(13-CRA) (My-CRA). Identifier: NCT03291080 2017–2020.
- Singh A., Ruan Y., Tippett T., Narendran A. Targeted inhibition of MEK1 by cobimetinib leads to differentiation and apoptosis in neuroblastoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 104.
- Zhang L., Scorsone K., Woodfield S.E., Zage P.E. Sensitivity of neuroblastoma to the novel kinase inhibitor cabozantinib is mediated by ERK inhibition. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76 (5): 977–87.