

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

# Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена *MYCN*: результаты ретроспективного мультицентрового исследования

М.Б. Белогурова<sup>1</sup>, Т.В. Котлярова<sup>2</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>3</sup>, Л.Г. Фечина<sup>4</sup>, А.Н. Зайчиков<sup>4</sup>, Е.С. Митрофанова<sup>5</sup>, А.С. Слинин<sup>3</sup>, Т.В. Шаманская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

<sup>5</sup>ГУЗ «Тюльская детская областная клиническая больница», Тула

Нейробластома (НБ) рассматривается в качестве модели для риск-адаптированной терапии злокачественных новообразований у детей. Использование комбинации прогностических факторов, таких как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, позволяет выделить 3 группы риска, характеризующихся различными объемами терапии и прогнозом заболевания. Однако стратификация пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики для больных данной группы значительно варьируют в протоколах крупных исследовательских групп по изучению НБ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Был проведен сбор клинических данных о пациентах с НБ 1-й стадии по INSS и наличием амплификации гена *MYCN*, получавших лечение за период с 2013 по 2021 г., путем направления запросов и анкет в 77 специализированных (онкологических) медицинских учреждений Российской Федерации. Проводилась оценка объема терапии и статуса по заболеванию на момент сбора информации. Всего были зарегистрированы 7 пациентов: 3 мальчика и 4 девочки. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,8 (разброс 1,5–53,7) месяца. Первичная опухоль у всех больных локализовалась в области надпочечников. У 4/7 (57,2%) пациентов выявлена делеция 1p, у 6/7 (85,7%) детей, которым проводилась оценка статуса 11q, делеции выявлено не было. Терапия проводилась по модифицированному протоколу NB2004. Индукционную терапию, высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) получили 6/7 (85,7%) человек. Иммунотерапия анти-GD2-моноклональными антителами проведена 1 (14,2%) больному. На момент написания статьи все пациенты оставались живы без событий. Один пациент с тяжелым врожденным пороком сердца (единственный желудочек, транспозиция магистральных сосудов) не получал системную терапию и жив без событий на момент написания статьи. Пациенты с локализованной 1-й стадией НБ, включенные в настоящее исследование и стратифицированные в группу высокого риска в рамках тактики протокола NB2004 за счет выявления амплификации гена *MYCN*, имели высокие показатели выживаемости без неблагоприятных событий на фоне проведения интенсивной мультимодальной терапии. Однако, учитывая литературные данные международных научных групп о снижении интенсивности терапии у этой когорты пациентов, например отказ от ауто-ТГСК, а также высокий риск развития отдаленных побочных эффектов лечения, в том числе вторичных злокачественных опухолей, у пациентов, получающих терапию по протоколам для группы высокого риска, возможен пересмотр ее концепции. Для этого необходимо проведение полной регистрации всех случаев НБ в России, внедрение диагностического алгоритма, включая выполнение сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином, референса данных визуализационных методов исследования, гистологии и молекулярно-цитогенетического исследования в национальных/федеральных онкологических учреждениях. При накоплении более презентативных данных вероятен отказ от ауто-ТГСК у пациентов с 1-й стадией НБ по INSS и наличием амплификации гена *MYCN*, но при отсутствии других неблагоприятных маркеров заболевания.

**Ключевые слова:** нейробластома, дети, 1-я стадия по INSS, амплификация гена *MYCN*

Белогурова М.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 45–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 07.09.2022  
Принята к печати 03.10.2022

#### Контактная информация:

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

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.09.2022

Accepted 03.10.2022

**MYCN-amplified stage 1 neuroblastoma: results of a retrospective multicenter study**M.B. Belogurova<sup>1</sup>, T.V. Kotlyarova<sup>2</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>3</sup>, L.G. Fechina<sup>4</sup>, A.N. Zaychikov<sup>4</sup>, E.S. Mitrofanova<sup>5</sup>, A.S. Slinin<sup>5</sup>, T.V. Shamanskaya<sup>3</sup><sup>1</sup>Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>4</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg<sup>5</sup>Tula Children's Regional Clinical Hospital, Tula**Correspondence:**

Tatyana V. Shamanskaya,

Cand. Med. Sci., Head of the Department for Embryonal Tumor Research at the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology,

Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Neuroblastoma (NB) is considered as a model of risk-adapted therapy for malignant neoplasms in children. The use of a combination of prognostic factors, such as age, stage of the tumor process, histological variant, and molecular genetic profile of a tumor, makes it possible to identify three risk groups characterized by different intensity of therapy and prognosis. However, the stratification of patients with MYCN-amplified stage 1 NB into a certain risk group and, consequently, the choice of therapeutic tactics for patients in this group vary significantly in the protocols of large cooperative NB study groups. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Clinical data were collected on patients with stage 1 NB according to the INSS system and the presence of the MYCN gene amplification, who received treatment in the period from 2013 to 2021, by sending requests and questionnaires to 77 specialized (oncological) medical institutions in the Russian Federation. At the time of information collection, we made an assessment of the extent of therapy and the status of the disease. A total of 7 patients were registered: 3 boys and 4 girls. The median age at diagnosis was 4.8 months (range 1.5–53.7 months). The primary tumor in all patients was located in the adrenal gland. In 4/7 (57.2%) patients, the 1p deletion was detected, in 6/7 (85.7%) patients who underwent an assessment of the 11q status, no deletion was detected. The therapy was carried out according to the modified NB2004 protocol. Induction therapy, high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) were received by 6/7 (85.7%) patients. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies was performed in 1 patient (14.2%). At the time of the manuscript preparation, all patients remained alive without events. One patient with severe congenital heart disease (single ventricle, transposition of the great vessels) has not received systemic therapy and is alive without events at the time of the analysis. Patients with MYCN-amplified stage 1 NB included in this study and stratified into the high-risk group according to the NB2004 protocol, had high survival rates without any adverse events during intensive multimodal therapy. However, given the literature data of international cooperative groups on a decrease in the intensity of therapy in this cohort of patients, for example, refusal of auto-HSCT, as well as a high risk of developing long-term side effects of therapy, including secondary malignant tumors, in patients receiving therapy according to protocols for high-risk groups, it is possible to revise the concept of therapy in this category of patients. This requires a complete registration of all cases of NB in the Russian Federation, the implementation of a diagnostic algorithm, including scintigraphy with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine, review of imaging data, histology and molecular cytogenetic studies in national/federal oncological institutions. With the accumulation of more representative data, auto-HSCT is likely to be omitted in patients with MYCN-amplified stage 1 NB with the absence of other unfavorable biological markers of the disease.

**Key words:** neuroblastoma, children, INSS stage 1, MYCN gene amplification

Belogurova M.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 45–52.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

**Н**ейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая во внутриутробном или постнатальном периоде из симпатических клеток, развившихся из нервного гребня. Это наиболее распространенная солидная экстракраниальная злокачественная опухоль у детей, на которую приходится около 8% всех злокачественных новообразований детского возраста [1]. НБ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием. Опухоль способна спонтанно регрессировать или «созреть» без применения специфической терапии, однако также может проявлять очень агрессивный характер течения и плохо отвечать на интенсивную мультимодальную терапию. Ряд факторов, такие как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, ответственны за эту неоднородность [2]. Среди наиболее мощных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, – амплификация гена MYCN [3]. Используя комбинацию этих факторов, пациенты распределяются на 3 группы риска, в результате чего те, кто подвержен высокому риску рецидива заболевания,

получают интенсивную мультимодальную терапию, а тем, у кого развитие рецидива наименее вероятно, можно снизить интенсивность лечения в попытке избежать токсичности, связанной с терапией, при этом достигая очень высокого уровня ответа на лечение. Однако стратификация пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена MYCN в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики для детей данной группы значительно варьируют в протоколах крупных исследовательских групп по изучению НБ [4]. В первую очередь это связано с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов.

В данной работе проанализированы результаты терапии пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена MYCN в Российской Федерации в рамках ретроспективного мультицентрового исследования, а также представлен обзор литературы по данной тематике. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен сбор данных о пациентах с НБ 1-й стадии по Международной системе оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) и наличием амплификации гена *MYCN*, получавших лечение в период с 2013 по 2021 г., путем направления запросов и анкет в 77 специализированных медицинских учреждений Российской Федерации. Рассылка запросов была осуществлена дважды в 2022 г. Критерием включения в настоящее исследование была диагностированная НБ 1-й стадии по INSS с подтвержденной амплификацией гена *MYCN*. Ответ на запрос был получен из 7 центров. При анкетировании собирались данные о возрасте на момент постановки диагноза НБ, анатомической локализации первичной опухоли, дополнительных цитогенетических маркерах, кроме наличия амплификации гена *MYCN*, объеме проведенной терапии и статусе на момент проведения сбора данных. Оценка статуса по основному заболеванию проводилась на 01.06.2022.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании были зарегистрированы 7 пациентов: 3 мальчика и 4 девочки. Общая характеристика больных представлена в *таблице*. Все пациенты были с локализацией НБ в надпочечнике, имели 1-ю стадию заболевания по INSS, а также у всех была подтверждена амплификация гена *MYCN*. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 4,8 месяца, однако возраст колебался от 1,5 до 53,7 месяца. Медиана времени от постановки диагноза до начала системной терапии составила 12 дней, хотя в 2 случаях лечение началось в день постановки диагноза, а самый долгий период времени до начала терапии был равен 42 дням. Всем пациентам проводилось исследование на выявление делеции 1p. Существенной разницы в результатах получено не было: в 4 (57,2%) случаях выявлена делеция 1p, в 3 (42,8%) она отсутствовала. Из 7 пациентов у 6 (85,7%) был оценен статус 11q. Ни у кого из обследованных делеция 11q не была выявлена.

В рамках настоящего исследования все пациенты получали терапию по модифицированному протоколу NB2004, разработанному Немецкой группой по лечению НБ (главный исследователь профессор F. Berthold) [5]. По критериям данного протокола пациенты, имеющие амплификацию гена *MYCN*, независимо от стадии заболевания и других факторов, стратифицируются в группу высокого риска. Этим больным изначально была выполнена операция в объеме радикального удаления опухоли (так как в

исследование включены только дети с 1-й стадией заболевания) и проведена интенсивная химиотерапия в объеме 6 курсов индукционной терапии (курсы №5/№6) и следующая за ней высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), постконсолидационная терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой. Индукционную терапию в количестве 6 курсов, предписанных модифицированным протоколом NB2004, получили 6 (85,7%) пациентов. Одному (14,3%) больному системная терапия не проводилась. При выборе режима кондиционирования отмечался существенный перевес в сторону схемы треосульфан/мелфалан (ТreoMel) – 4 (57,4%) пациента. Также по 1 (14,2%) случаю пришлось на такие схемы, как бусульфан/мелфалан (BuMel) и карбоплатин/этопозид/мелфалан (CEM). Иммунотерапию анти-GD2-моноклональными антителами получил 1 (14,2%) пациент.

Один ребенок с тяжелым врожденным пороком сердца (единственный желудочек, транспозиция магистральных сосудов) и НБ, диагностированной в возрасте 9 месяцев, не получал специфическую терапию, ему было выполнено только хирургическое удаление первичной опухоли, и он жив без событий на момент написания статьи. Длительность наблюдения за пациентом составила 33 мес. Инициальные размеры опухоли надпочечника составили 4,2 × 3,2 × 4,6 см (объем 32 см<sup>3</sup>), без выявления факторов риска по данным визуализации – L1-стадия по Международной системе оценки стадии при НБ, основанной на факторах риска при визуализации (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS). Другие неблагоприятные цитогенетические маркеры также выявлены не были.

Ранее в работе, проведенной в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, было показано, что врожденные пороки сердца выявляются в 2,4% случаев всех больных НБ, наиболее частым из которых являлся дефект межжелудочковой перегородки [6]. Вышеописанный случай демонстрирует необходимость выполнения эхокардиографии всем пациентам с НБ на этапе постановки диагноза и обязательной консультации кардиолога при выявлении патологии, особенно в тех случаях, когда планируется проведение кардиотоксичной терапии.

На момент написания статьи все пациенты оставались живы без неблагоприятных событий. Медиана наблюдения составила 72 (разброс 13–122) мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

НБ рассматривается в качестве модели для риск-адаптированной терапии злокачественных новообразований у детей [7]. Использование комбинации

прогностических факторов, таких как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, позволяют выделить 3 группы риска, характеризующихся дивергентным прогнозом и требующих проведения дифференцированной терапии [2]. Распространен-

#### Таблица

Характеристика пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* ( $n = 7$ )

#### Table

Characteristics of patients with stage 1 NB and the presence of the *MYCN* gene amplification ( $n = 7$ )

Характеристика Characteristics	Значение Value
Медиана возраста на момент постановки диагноза, месяцы The median age at diagnosis, months	4,8 (1,5–53,7)
Медиана времени от постановки диагноза до начала системной терапии, дни The median time from the diagnosis to the beginning of systemic therapy, days	12 (0–42)
Медиана времени наблюдения, мес The median follow-up time, months	72 (13–122)
Мальчики, $n$ (%) Boys, $n$ (%)	3 (42,8)
Девочки, $n$ (%) Girls, $n$ (%)	4 (57,2)
1-я стадия по INSS, $n$ (%) INSS stage 1, $n$ (%)	7 (100)
Локализация: надпочечник, $n$ (%) Site: adrenal gland, $n$ (%)	7 (100)
Амплификация гена <i>MYCN</i> , $n$ (%): <i>MYCN</i> gene amplification, $n$ (%):	
выявлена was detected	7 (100)
не выявлена was not detected	0 (0)
не оценивалась was not assessed	0 (0)
Делеция 1p, $n$ (%): 1p deletion, $n$ (%):	
выявлена was detected	4 (57,2)
не выявлена was not detected	3 (42,8)
не оценивалась was not assessed	0 (0)
Делеция 11q, $n$ (%): 11q deletion, $n$ (%):	
выявлена was detected	0 (0)
не выявлена was not detected	6 (85,7)
не оценивалась was not assessed	1 (14,3)
Количество курсов индукции, $n$ (%): The number of induction therapy cycles, $n$ (%):	
0	1 (14,3)
6	6 (85,7)
Режим кондиционирования, $n$ (%): Conditioning regimen, $n$ (%):	
не проводилось was not carried out	1 (14,2)
ТreoMel	4 (57,4)
VuMel	1 (14,2)
CEM	1 (14,2)
Лучевая терапия не проводилась Radiotherapy was not carried out	7 (100)
Иммунотерапия, $n$ (%): Immunotherapy, $n$ (%):	
не проводилась was not carried out	6 (85,7)
проводилась was carried out	1 (14,3)
Статус, $n$ (%): Status, $n$ (%):	
живы без события alive with no events	7 (100)
умерли died	0 (0)

ность опухолевого процесса является важнейшим фактором, оказывающим влияние на прогноз заболевания у пациентов с НБ [8]. При этом показано, что локализованные стадии заболевания по INSS, являющейся постхирургической системой стадирования, характеризуются гораздо более благоприятным прогнозом [9]. Другим прогностическим фактором у пациентов с НБ является амплификация гена *MYCN*, описанная в 1983 г. М. Schwab [10]. В ранних исследованиях было показано, что амплификация гена *MYCN* является важнейшим независимым фактором, ухудшающим прогноз заболевания при проведении мультивариантного анализа как у пациентов с локализованными (1–3-я стадии), так и метастатическими (4-я стадия) формами НБ [3].

Как уже упоминалось, сочетание прогностических факторов позволяет выявить подгруппы пациентов, характеризующихся различным прогнозом. В частности, общепринятым является отнесение больных к группе высокого риска в случае выявления амплификации гена *MYCN* при 2–4-й и 4S стадиях НБ, а также пациентов с 4-й стадией заболевания в возрасте > 18 месяцев [11, 12]. Однако в отношении ряда подгрупп, в частности пациентов с 3-й стадией в возрасте > 18 месяцев и неблагоприятной гистологией по Shimada, с 4-й стадией в возрасте 12–18 мес без амплификации гена *MYCN* и пациентов с 1-й стадией при наличии амплификации гена *MYCN*, такой консенсус отсутствует [2, 13].

Корректная стратификация пациентов с 1-й стадией и наличием амплификации гена *MYCN* в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики, значительно варьирующей по своей интенсивности в разных группах риска, в первую очередь затруднен в связи с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов.

В одной из ранних работ, анализирующих влияние амплификации гена *MYCN* на отдаленные результаты лечения у пациентов с локализованными формами НБ, было показано, что прогноз не универсально неблагоприятный у всех пациентов. Из 6 описанных случаев, зарегистрированных в исследовании Педиатрической онкологической группы (Pediatric Oncology Group, POG), 3 пациента с благоприятным гистологическим вариантом по системе Shimada были живы без признаков рецидива заболевания, в то время как у 2 из 3 детей с неблагоприятной гистологией развился рецидив заболевания [14]. Напротив, в исследовании Children's Cancer Group из 108 пациентов с 1-й стадией и известным статусом гена *MYCN* амплификация была выявлена в 4 (3,7%) случаях, при этом 3 пациента были живы и 1 из них после выполнения только хирургического лечения [15]. J. Schneiderman и соавт. провели анализ влияния

амплификации гена *MYCN* и плоидности на прогноз у пациентов с благоприятными стадиями НБ – А, В и Ds по системе POG, соответствующими 1-й, 2-й и 4S стадиям по INSS [16]. В исследование были включены 1667 пациентов, из которых амплификация гена *MYCN* была выявлена у 32 (1,9%), и только в 12 случаях установлена стадия А (1-я по INSS). Все пациенты после хирургического лечения оставались под динамическим наблюдением, однако у 7 развился рецидив заболевания. Интересной корреляцией, выявленной в ходе анализа прогностических факторов у пациентов с *MYCN*-амплифицированными опухолями, явилось значимое влияние плоидности на течение заболевания и отдаленные результаты. Пациенты с гипердиплоидными опухолями ( $n = 15$ ) характеризовались 7-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемостью на уровне 80% и 87% соответственно, тогда как данные показатели у пациентов с диплоидным набором хромосом ( $n = 16$ ) были значимо хуже и составляли 25% и 38% соответственно (БСВ:  $p = 0,0063$ , ОВ:  $p = 0,0074$ ).

Европейская группа по оптимизации терапии НБ провела анализ пациентов с локализованной резектабельной НБ, включенных в протокол LINES1 за период 1995–1999 гг. Пациенты с 1-й стадией заболевания, независимо от статуса гена *MYCN*, после хирургического лечения оставались под динамическим наблюдением. Из 427 пациентов с известным статусом *MYCN* амплификация была выявлена в 16 (3,7%) случаях, из них 1-я стадия была диагностирована только у 7 (1,6%) детей. Из 7 пациентов у 5 развился рецидив заболевания (4 – локальный, 1 – комбинированный) с последующим летальным исходом у 4 [17].

Наиболее крупное на настоящий момент исследование, проведенное в рамках проекта INGR (International Neuroblastoma Risk Group) и обобщившее результаты лечения 2600 пациентов с локализованными стадиями НБ (1-я и 2-я стадии) и известным статусом гена *MYCN* за период 1990–2002 гг., показало, что амплификация была выявлена только у 3% (87/2600) пациентов [4]. При этом из 87 больных 1-я стадия была диагностирована только в 48 (55%) случаях. Анализ проведенного лечения пациентам с 1-й и 2-й стадиями показал, что хирургическое вмешательство являлось единственным методом терапии в 29 (40%) случаях (25/29 с 1-й стадией), хирургическое вмешательство и ПХТ средней интенсивности выполнены в 22 (30%) случаях, хирургическое вмешательство, интенсивная ПХТ и лучевая терапия – у 22 (30%) больных. Высокодозная терапия и ауто-ТГСК проведены у 9 из 22 пациентов, во всех случаях со 2-й стадией заболевания. Сравнительный анализ показателей БСВ и ОВ в зависимости от статуса *MYCN* проде-

монстрировал, что наличие амплификации значимо ухудшало прогноз, снижая показатели 5-летней БСВ (53% против 90%,  $p < 0,0001$ ) и ОВ (72% против 98%,  $p < 0,0001$ ). Было показано, что плоидность являлась единственным дополнительным фактором, значимо влияющим на прогноз в данной когорте больных. Так, в случае гипердиплоидных опухолей 5-летняя БСВ и ОВ были равны соответственно 82% и 94% против 37% и 54% при диплоидных ( $p < 0,05$  для БСВ и ОВ). Другие параметры, такие как возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гистологический тип опухоли, аберрации 1p и, что важно, интенсивность терапии, не достигли статистической значимости при оценке влияния на отдаленный прогноз, однако необходимо отметить, что в ряде подгрупп число пациентов было небольшим. Пятилетняя БСВ и ОВ для пациентов с 1-й стадией составили 50% и 76% соответственно, при этом статистически значимых различий в данных показателях между 1-й и 2-й стадиями не получено [4]. Таким образом, представленные данные указывают на то, что ряд пациентов с амплификацией гена *MYCN* (преимущественно с 1-й стадией) могут быть излечены при проведении только хирургического лечения. Кроме того, сочетание у пациентов с локализованными формами НБ прогностически благоприятного биологического параметра в виде гипердиплоидного набора хромосом и амплификации гена *MYCN* может, по-видимому, частично нивелировать негативное влияние последней на прогноз.

Разработанная в 2009 г. в рамках проекта INGR группой ведущих международных экспертов INRGSS выделила стадии L1, L2, M и MS [18]. Большинство пациентов с 1-й стадией НБ по INSS соответствует L1-стадии, при которой отсутствуют факторы риска при визуализации, что позволяет удалить опухоль радикально. Разработанная на основе INRG система стратификации (INRG Classification System) выделила 17 подгрупп пациентов, объединенных в 4 группы риска. При этом созданная регрессионная модель позволила разделить пациентов с L1-стадией в зависимости от отсутствия или наличия амплификации гена *MYCN* в группы очень низкого риска и высокого риска соответственно [19]. Пятилетняя БСВ и ОВ в группе пациентов с *MYCN*-амплифицированной НБ и стадией L1 ( $n = 47$ ) составили 49% и 75% соответственно. Было показано, что прогноз варьировал в зависимости от инициального уровня ЛДГ, отражающего массу опухоли. Пятилетняя БСВ и ОВ были равны 55% и 85% соответственно при уровне ЛДГ  $< 587$  Ед/л против 40% и 58% соответственно при ее значениях  $\geq 587$  Ед/л ( $p < 0,005$ ). Однако, учитывая неспецифический характер данного маркера, от его использования в финальной модели стратификации было решено отказаться.

Представленные исследования не позволили сделать однозначный вывод о том, какой объем терапии является наиболее оптимальным для пациентов с 1-й стадией и наличием амплификации гена *MYCN*, но была подчеркнута потенциальная гетерогенность этой небольшой популяции больных, включая влияние на прогноз других известных биологических параметров опухоли, таких как плоидность и масса.

Текущая клиническая практика терапии пациентов данной группы значительно варьирует в протоколах крупных исследовательских групп.

В рамках системы стратификации Детской онкологической группы (Children's Oncology Group – COG) 2000 г. пациенты с 1-й стадией по INSS, независимо от статуса *MYCN*, гистологического типа опухоли и плоидности, стратифицировались в группу низкого риска. D. Strother и соавт. проанализировали результаты лечения пациентов по протоколу P9641, в рамках которого обсуждаемой группе больных рекомендовалось только выполнение хирургического вмешательства. В исследование были включены 10 (2% всех больных с 1-й стадией) пациентов, из них у 7 опухоль характеризовалась благоприятной гистологией, у 3 – неблагоприятной. Пятилетняя БСВ составила 93% и 70% при отсутствии и наличии амплификации гена *MYCN* ( $p = 0,0042$ ), 5-летняя ОВ – 99% и 80% ( $p < 0,001$ ) соответственно [20]. Авторы подчеркивают, что большинство пациентов могут быть излечены без применения ПХТ.

Текущее исследование ANBL1232 (идентификатор NCT02176967) для НБ группы низкого и промежуточного риска не включает целый ряд подгрупп пациентов, в том числе с 1-й стадией и амплификацией гена *MYCN* [21], которые регистрируются в исследовании по оценке биологии нейрогенных опухолей ANBL00B1 (идентификатор NCT00904241) [22].

Обновленная система стратификации пациентов с НБ, опубликованная экспертами COG в 2021 г., которая впервые основывается на оценке стадии опухолевого процесса по INRGSS, относит больных с L1-стадией и амплификацией гена *MYCN* в группу низкого риска. При этом, если пациенту не выполнено макроскопически полное удаление опухоли, то такие больные будут стратифицированы уже в группу высокого риска [23]. Данный факт подчеркивает важность корректной оценки объема выполненного хирургического вмешательства у пациентов с НБ.

В текущем исследовании SIOPEN для НБ низкого и промежуточного риска (European Low and Intermediate Neuroblastoma, LINES, идентификатор NCT01728155) пациентам с *MYCN*-амплифицированными опухолями и 1-й стадией заболевания

рекомендуется проведение адъювантной терапии за счет стратификации в группу промежуточного риска. Схема лечения включает проведение 6 циклов ПХТ по схеме карбоплатин/этопозид и CADO (винкристин, циклофосфамид, доксорубин), локальную лучевую терапию и 6 курсов дифференцирующей терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. Результаты данного протокола до настоящего времени не опубликованы [24].

Немецкая группа по лечению НБ исторически включает всех пациентов с наличием амплификации гена *MYCN*, независимо от стадии опухолевого процесса, в группу высокого риска [25]. Однако недавно опубликованные результаты проспективного рандомизированного исследования NB2004-HR анализируют исходы в группе пациентов с 1–3-й и 4S стадиями, не позволяя изолированно оценить эффективность лечения при 1-й стадии заболевания [25]. Рекомендации, опубликованные экспертами Немецкого общества детских гематологов и онкологов (GPOH) по лечению НБ вне проспективных клинических исследований в 2017 г., по-прежнему рекомендуют проведение при 1-й стадии и амплификации гена *MYCN* всей предписанной для пациентов группы высокого риска терапии, включая ауто-ТГСК и иммунотерапию с анти-GD2-моноклональными антителами [13].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Выбор тактики терапии пациентов с 1-й стадией НБ и амплификацией гена *MYCN* до сегодняшнего дня остается спорным. В первую очередь это связано с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов. Анализ публикаций по данной тематике демонстрирует гетерогенность этой небольшой популяции больных. Было показано, что у данной группы пациентов другие параметры, такие как возраст, уровень ЛДГ, гистологический тип опухоли, аберрации 1p и, что важно, интенсивность терапии не достигли статистической значимости при оценке влияния на отдаленный прогноз, однако необходимо отметить, что в ряде подгрупп число пациентов было небольшим.

В рамках текущей концепции COG пациенты с 1-й стадией по INSS, независимо от других факторов, а также с L1-стадией по INRGSS и амплификацией гена *MYCN* относятся к группе низкого риска, которой рекомендовано только хирургическое лечение. При такой стратификации 5-летняя БСВ и ОВ пациентов с амплификацией гена *MYCN* составляют 70% и 80% соответственно. Однако авторы подчеркивают важность макроскопически радикального удаления опухоли, в противном случае пациент переходит в группу высокого риска.

Анализ результатов терапии 7 пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN*, включенных в ретроспективное мультицентровое исследование в Российской Федерации, продемонстрировал выживаемость пациентов, составляющую 100%. Важно отметить, что терапия проводилась в рамках модифицированного протокола NB2004, где все пациенты с наличием амплификации гена *MYCN* стратифицируются в группу высокого риска и получают интенсивную многокомпонентную терапию, в том числе ауто-ТГСК. Однако, учитывая наличие у 1 пациента тяжелого врожденного порока сердца, ему было выполнено только хирургическое лечение.

Необходимо подчеркнуть, что настоящее исследование носило ретроспективный характер, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов, поскольку часть пациентов, в том числе с неблагоприятным исходом заболевания, могли быть не зарегистрированы и не попасть в финальный анализ. Тем не менее проанализированная литература по данной теме, а также результаты исследования по терапии пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* в Российской Федерации позволяют сделать предположение о возможном изменении концепции лечения у определенной части пациентов, в частности с отказом от

высокодозной ПХТ и ауто-ТГСК, для чего необходима полная регистрация всех случаев заболевания НБ в Российской Федерации в едином регистре с анализом объема диагностических данных и опций терапии. В настоящее время в рамках концепции модифицированного протокола NB2004 эти пациенты должны получать всю программную терапию, включая иммунотерапию моноклональными антителами.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают огромную благодарность сотрудникам медицинских учреждений, кто предоставил информацию об отсутствии у них зарегистрированных пациентов с НБ 1-й стадии и наличием амплификации гена *MYCN*.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Belogurova M.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

**Kotlyarova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9268-2306>

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

**Fechina L.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

**Zaychikov A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0322-0116>

**Mitrofanova E.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-2594>

**Slinin A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

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

## Литература

1. Ward E., Desantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (2): 83–103.
2. Liang W.H., Federico S.M., London W.B., Naranjo A., Irwin M.S., Volchenbom S.L., et al. Tailoring Therapy for Children With Neuroblastoma on the Basis of Risk Group Classification: Past, Present, and Future. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4: 895–905.
3. Christiansen H., Sahin K., Berthold F., Hero B., Terpe H.J., Lampert F. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, *MYCN* amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A (4): 541–4.
4. Bagatell R., Beck-Popovic M., London W.B., Zhang Y., Pearson A.D.J., Matthay K.K., et al. International Neuroblastoma Risk Group. *Clin Oncol* 2009; 27 (3): 365–70.
5. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma, Köln; 2004.
6. Шаманская Т.В., Бургол М.М., Качанов Д.Ю., Рыбалко Н.А., Панкратьева Л.Л., Сугак А.Б., и соавт. Ассоциация врожденных пороков сердца и нейробластомы у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (3): 28–34.
7. Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078.
8. Evans A.E., D'Angio G.J., Sather H.N., de Lorimier A.A., Dalton A., Ungerleider R.S., et al. A comparison of four staging systems for localized and regional neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study

- Group. *J Clin Oncol* 1990; 8 (4): 678–88.
9. 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.
  10. Schwab M., Alitalo K., Klempnauer K.H., Varmus H.E., Bishop J.M., Gilbert F., et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature* 1983; 305 (5931): 245–8.
  11. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients with High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 7
  12. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (12): 1617–29.
  13. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdorfer 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.
  14. Cohn S.L., Look A.T., Joshi V.V., Holbrook T., Salwen H., Chagnovich D., et al. Lack of correlation of N-myc gene amplification with prognosis in localized neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer Res* 1995; 55 (4): 721–6.
  15. Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B., Seeger R.C., Shimada H., Haase G.M., et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 18–26.
  16. Schneiderman J., London W.B., Brodeur G.M., Castleberry R.P., Look A.T., Cohn S.L. Clinical significance of *MYCN* amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (6): 913–8.
  17. De Bernardi B., Mosseri V., Rubie H., Castel V., Foot A., Ladenstein R., et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008; 99 (7): 1027–33.
  18. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298–303.
  19. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 289–97.
  20. Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8.
  21. ANBL1232. Response and Biology-Based Risk Factor-Guided Therapy in Treating Younger Patients With Non-high Risk Neuroblastoma. NCT02176967.
  22. ANBL00B1. Biomarkers in Tumor Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma or Ganglioneuroblastoma. NCT00904241.
  23. Irwin M.S., Naranjo A., Zhang F.F., Cohn S.L., London W.B., Gastier-Foster J.M., et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021; 39 (29): 3229–41.
  24. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol. Clinical trial identifier. NCT01728155.
  25. Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 422–9.