

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева², Д.Ю. Качанов¹, Р.А. Моисеенко¹, М.В. Телешова¹, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рошин¹, А.Н. Казакова¹, Л.В. Земцова¹, А.Е. Друй¹, М.Я. Ядгаров¹, Г.В. Терещенко¹, А.П. Щербаков¹, Ю.Н. Ликарь¹, М.Н. Сухов³, Н.С. Грачев¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Масчан¹, А.В. Нечеснюк¹, А.В. Пшонкин¹, Е.Е. Курникова¹, Е.В. Скоробогатова³, Л.А. Хачатрян¹, Д.К. Фомин⁴, А.А. Масчан¹, А.Г. Румянцев¹, Г.А. Новичкова¹

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

²Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Терапия пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска представляет собой многокомпонентную задачу и основана на вариантах ответа на определенные терапевтические элементы. Внедрение и разработка новых подходов к лечению, таких как GD2-направленная иммунотерапия (ИТ), приводят к улучшению выживаемости в этой когорте больных. Целью исследования являлась ретроспективная оценка эффективности терапии пациентов с НБ группы высокого риска в период до внедрения в клиническую практику ИТ. Проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента с НБ, стратифицированных в группу высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.2012 по 12.2017 по модифицированному протоколу German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) NB2004. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на проведение терапии и использование данных в научных целях. Проведена оценка показателей общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и выполнен анализ факторов риска у пациентов с НБ группы высокого риска, а также у детей, полностью завершивших мультимодальную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидацией изотретиноином, достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию: полного ответа (ПО), очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), частичного ответа (ЧО) (популяция особого интереса). Основными прогностическими неблагоприятными клиническими и молекулярно-генетическими факторами, влияющими на выживаемость в группе пациентов с НБ высокого риска, являются старший возраст, наличие амплификации гена *MYCN* и 4-я стадия заболевания. Внедрение программной терапии на основе протокола GPOH NB2004 позволило добиться удовлетворительного ответа (ПО/ОХЧО/ЧО) на индукционный этап терапии у большинства пациентов 124/151 (82,1%). Выполнение хирургического вмешательства в объеме большем, чем только биопсия первичной опухоли, приводило к улучшению выживаемости при отсутствии статистической разницы между макроскопически радикальной операцией и макроскопически остаточным объемом опухоли. При этом лучевая терапия (ЛТ) как второй элемент локального контроля оказывала значимое влияние на БСВ в группе больных с 4-й стадией заболевания, где 3-летняя БСВ была 39,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 23,1–55,4) для пациентов с ЛТ против 25,7% (95% ДИ 17,5–34,7) в группе больных без ЛТ ($p = 0,0295$). Внедрение нового режима высокодозной химиотерапии по схеме TreoMeI не привело к ухудшению выживаемости при снижении трансплантационной токсичности. Пятилетние ОВ и БСВ составили 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) и 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) соответственно для всех пациентов, включенных в исследование, и 81,6% (95% ДИ 70,3–88,9) и 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5) соответственно для популяции особого интереса. Анализ результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, показал сопоставимые данные по сравнению с оригинальным протоколом GPOH NB2004. Пациенты с ПО/ОХЧО/ЧО на индукционный этап лечения и полностью завершившие всю протокольную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидацией изотретиноином, продемонстрировали более высокие показатели 5-летней БСВ. Тем не менее сохраняется потребность в разработке более эффективных схем терапии НБ группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, дети, бессобытийная выживаемость, общая выживаемость, анти-GD2-моноклональные антитела

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 65–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 04.04.2023

Принята к печати 25.04.2023

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

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 04.04.2023

Accepted 25.04.2023

The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva², D.Yu. Kachanov¹, R.A. Moiseenko¹, M.V. Teleshova¹, D.M. Kononov¹, V.Yu. Roshchin¹, A.N. Kazakova¹, L.V. Zemtsova¹, A.E. Drui¹, M.Ya. Yadgarov¹, G.V. Tereshchenko¹, A.P. Shcherbakov¹, Yu.N. Likar¹, M.N. Sukhov², N.S. Grachev¹, D.G. Akhaladze¹, M.A. Maschan¹, A.V. Nechesnyuk¹, A.V. Pshonkin¹, E.E. Kurnikova¹, E.V. Skorobogatova³, L.A. Khachatryan¹, D.K. Fomin⁴, A.A. Maschan¹, A.G. Rummyantsev¹, G.A. Novichkova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

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

Treatment of patients with high-risk neuroblastoma (NB) is a complex challenge, and it is based on response to certain elements of therapy. The development and introduction of new treatment approaches, such as GD2-targeted immunotherapy (IT), leads to improved survival in this cohort of patients. The aim of the study was to retrospectively assess the effectiveness of therapy in patients with high-risk NB before the introduction of IT into clinical practice. We retrospectively analyzed the data of 151 NB patients stratified into a high-risk group who had received treatment in accordance with the modified NB2004 protocol of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from 01.2012 to 12.2017. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All the study subjects (or their legal representatives) signed a voluntary informed consent form indicating their agreement to treatment and use of their data for research purposes. Overall survival (OS), event-free survival (EFS), and risk factors were analyzed in the patients with high-risk NB including those who had completed multimodal therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation and post-consolidation therapy with isotretinoin and had achieved a satisfactory response to induction therapy (complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR)) (population of special interest). The main unfavorable prognostic clinical and molecular genetic factors affecting survival in the high-risk NB patients were older age, *MYCN* gene amplification, and stage 4 of the disease. The use of the modified GPOH NB2004 protocol resulted in a satisfactory response (CR/VGPR/PR) to the induction therapy in most patients: 124/151 (82.1%) (population of special interest). The main unfavorable prognostic clinical and molecular genetic factors affecting survival in the high-risk NB patients were older age, *MYCN* gene amplification, and stage 4 of the disease. The use of the modified GPOH NB2004 protocol resulted in a satisfactory response (CR/VGPR/PR) to the induction therapy in most patients: 124/151 (82.1%). Surgery (other than primary tumor biopsy) led to improved survival, with no statistical difference between macroscopic radical surgery and macroscopic residual tumor. At the same time, radiation therapy (RT), as the second element of local control, had a significant impact on EFS in the group of the patients with stage 4 disease: the 3-year EFS was 39.4% (95% confidence interval (CI) 23.1–55.4) in the patients with RT versus 25.7% (95% CI 17.5–34.7) in the patients without RT ($p = 0.0295$). The introduction of a new high-dose TreoMel chemotherapy regimen did not result in worse survival rates but led to a decrease in transplant-related toxicity. The 5-year OS and 5-year EFS were 49.4% (95% CI 40.9–57.3%) and 33.3% (95% CI 25.9–40.9) respectively for all the study subjects, and 81.6% (95% CI 70.3–88.9) and 55.1% (95% CI 43.1–65.5) respectively for the patients from the population of special interest. The analysis of the results of therapy in the high-risk NB patients who had received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, yielded results comparable to those of the original GPOH NB2004 protocol. The patients with CR/VGPR/PR to the induction therapy who had completed the protocol treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation and isotretinoin post-consolidation therapy demonstrated higher 5-year EFS rates. However, there remains a need to develop more effective treatment regimens for high-risk NB.

Key words: neuroblastoma, children, event-free survival, overall survival, anti-GD2 monoclonal antibodies

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 65–91.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

Нейробластома (НБ) представляет собой эмбриональную опухоль симпатической нервной системы, как правило, развивающуюся у детей раннего возраста и являющуюся наиболее распространенным экстракраниальным злокачественным новообразованием (ЗНО) у детей [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 тыс. населения в возрасте от 0 до 14 лет, наиболее часто заболевают дети первых лет жизни. НБ является самым частым ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35% всех случаев ЗНО в этой возрастной группе. Необходимо подчеркнуть, что удельный вес НБ в структуре смертности детского населения от ЗНО непропорционально высок и достигает до 10% [2].

НБ демонстрирует значительное разнообразие клинических, биологических и молекулярно-генетических признаков, определяющих ответ на различные терапевтические стратегии и, как следствие, отдаленный прогноз [3]. Данный факт лежит в основе

разработанной риск-адаптированной модели лечения пациентов с НБ. В настоящее время в основу стратификации пациентов на группы риска положены такие показатели как возраст пациента на момент установления диагноза, стадия заболевания и ряд молекулярно-генетических маркеров, наиболее значимым из которых является амплификация гена *MYCN* [4], в то же время ответ на проводимую терапию для пациентов группы высокого риска является важным показателем для определения всего объема лечения и назначения определенных терапевтических опций [5, 6]. Стандартом лечения пациентов с НБ является дифференцированный подход к терапии в зависимости от группы риска, что позволяет оптимизировать степень терапевтического вмешательства, снижая его интенсивность в группе низкого и промежуточного риска и используя мультимодальный подход у пациентов с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития рецидива заболевания (группа высокого риска).

К группе высокого риска, характеризующейся показателями выживаемости, редко превышающими 40–50%, в большинстве клинических исследований относят пациентов с метастатической формой заболевания в возрасте старше 12–18 месяцев на момент установления диагноза и/или пациентов с локальными стадиями заболевания при наличии амплификации гена *MYCN* (у пациентов любого возраста) [7–9]. У данной группы пациентов терапевтическая тактика включает проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), консолидацию с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей постконсолидационной дифференцировочной терапией изотретиноном и иммунотерапией (ИТ) [9]. В качестве элементов локального контроля проводятся хирургическое удаление первичной опухоли и лучевая терапия (ЛТ).

Однако, несмотря на интенсификацию терапии для пациентов группы высокого риска, результаты лечения все еще остаются неудовлетворительными. С момента открытия экспрессии на клетках НБ опухолевого маркера дисаialogанглиозида GD2 и проведения первых клинических исследований по применению ИТ для лечения рецидивов/рефрактерных форм НБ, прошло несколько десятилетий и в настоящее время использование ИТ в качестве одного из элементов постконсолидационного лечения для пациентов, достигших по меньшей мере частичного ответа (ЧО) на индукционную терапию, является стандартом во многих международных протоколах [9–13]. Моноклональные антитела (МАТ) к GD2 стали доступны в Российской Федерации относительно недавно [14]. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ИТ как один из элементов этапа постконсолидации у пациентов с НБ группы высокого риска стала применяться, начиная с конца 2018 г.

В данной статье представлены результаты ретроспективного несравнительного исследования эффективности терапии в рамках модифицированного протокола немецкой группы по изучению НБ NB2004 пациентов группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Поскольку в данной популяции только 4 пациента получили ИТ МАТ, представленные результаты являются крайне важными, поскольку демонстрируют эффективность стандартной мультимодальной терапии до эры внедрения ИТ в стандартную клиническую практику и могут служить основой для последующей сравнительной оценки новых методов лечения и разработки более эффективных подходов к терапии НБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ данных 151 пациента с НБ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.2012 по 12.2017 (72 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Сбор информации проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в формате Excel. Информацию об этапах терапии, проводившихся вне учреждения, получали из сопроводительной документации.

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев [15]. Оценка распространенности процесса осуществлялась по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [15].

К пациентам группы высокого риска относили детей с 4-й стадией по INSS в возрасте старше 12 месяцев на момент постановки диагноза независимо от статуса гена *MYCN* и больных любого возраста с любой стадией заболевания при выявлении амплификации гена *MYCN* [16].

Терапия проводилась в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детских гематологов и онкологов (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) (протокол NB-2004, главный исследователь профессор F. Berthold) [16]. Подробная схема лечения пациентов с НБ группы высокого риска представлена в Национальных клинических рекомендациях по лечению НБ, подготовленных на основе оригинального протокола NB-2004 и одобренных Минздравом России в 2020 г. [17]. Модификации оригинального протокола включали:

- использование в курсах N5 винкристина в дозе 1,5 мг/м² вместо виндезина;

- удлинение стандартного этапа индукционной терапии (6 курсов по схеме N5/N6) для пациентов с ответом на индукционный этап лечения хуже ЧО в виде дополнительных курсов на основе топотекана (курс N8) и с 01.2017 на основе комбинации иринотекана и темозоломида;

- изменение режима высокодозной химиотерапии перед ауто-ТГСК: с 01.2012 по 07.2013 применялся режим СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан), далее использовалась схема TreoMel (треосульфат и мелфалан). Дозовый режим: треоосульфат 14 г/м² в дни –5, –4, –3 (кумулятивная доза 42 г/м²), мелфалан 140 мг/м² в день –2;

- подходы к ЛТ: пациенты с неизвестным МИБГ (метайодбензилгуанидин)-статусом опухоли (иници-

альная сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ выполнялась после начала индукционной ПХТ) получали локальную ЛТ на ложе первичной опухоли в дозе 21 Гр. У пациентов с сохранением солитарного МЙБГ-позитивного метастатического очага на момент окончания индукционной терапии допускалось проведение на данную зону ЛТ в дозе 21 Гр;

- этап консолидации – терапия ^{131}I -МЙБГ стала доступна с 07.2014 и проводилась пациентам при наличии МЙБГ-позитивной остаточной опухоли и/или метастазов после завершения этапа индукционной терапии.

Объем хирургического лечения определялся по данным протокола операции (заключение оперирующего хирурга) и расценивался как макроскопически радикальное удаление опухоли (100%), макроскопически остаточная опухоль и биопсия.

Противопоказанием к проведению высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК была доказанная прогрессия заболевания (ПЗ) на индукционном этапе лечения или после ПХТ, тяжелая органная токсичность, ПХТ или послеоперационные осложнения. В случае токсичности или осложнений терапии решение об отказе от проведения ауто-ТГСК принималось коллегиально.

Этап постконсолидационного лечения включал проведение 9 курсов терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (изотретиноин, 13-цис-РК). Четыре пациента, включенных в исследование, получали ИТ МАТ на этапе постконсолидационной терапии в зарубежных клиниках.

Собранные данные об основном заболевании включали информацию о локализации первичной опухоли, результаты исследования статуса гена *MYCN*, стадию НБ по INSS, данные о проведенной терапии (количество циклов индукционной терапии, ответ на индукционную терапию, факт проведения ауто-ТГСК и схема высокодозной химиотерапии, хирургическое удаление опухоли, ЛТ). Анализировалась информация об исходах заболевания. Оценка эффективности терапии проводилась согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ (International Neuroblastoma Response Criteria) [15].

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до неблагоприятного события (ПЗ, рецидив, развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины) или даты последнего наблюдения за пациентом. Под ПЗ понимали появление любого нового опухолевого очага, увеличение любого доступного измерению очага > 25%, выявление поражения костного мозга

клетками НБ в случае, если ранее костный мозг не был поражен, у пациентов с ответом хуже полного ответа (ПО) на проведенную ранее терапию. Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у больных, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [17].

Отдельно была выделена популяция, представленная пациентами, достигшими ПО, очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и ЧО, завершившими индукционную терапию, консолидацию с применением высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК и дифференцировочную терапию 13-цис-РК (далее обозначена как популяция особого интереса).

Статистический анализ

В качестве описательной статистики для представления данных: возраст на момент постановки диагноза выбрано представление вида – медиана и межквартильный размах (QR).

Показатели БСВ и ОВ рассчитывались от даты постановки диагноза. БСВ и ОВ были оценены с использованием метода Каплана–Майера и представлены в виде оценок за 1, 2, 3 и 5 лет с доверительными интервалами (ДИ), рассчитанными с использованием двойного логарифмического преобразования. Проведен анализ подгрупп по факторам риска. БСВ и ОВ по данным за весь период наблюдения при разных уровнях факторов риска сопоставлены с помощью теста log-rank.

Все пациенты, включенные в исследование, или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на проведение терапии и использование данных в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов и факторы, влияющие на прогноз

За период с 01.2012 по 12.2017 (72 мес) в ретроспективное исследование был включен 151 пациент с НБ группы высокого риска. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 30,4 мес (разброс 19,9–47,5 мес); 78,8% (119/151) пациентов относились к возрастной группе 18 месяцев и старше, 7,3% (11/151) – к группе 12–18 месяцев, 13,9% (21/151) были младше 12 месяцев. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Средний интервал времени от даты установления диагноза до начала терапии составил 8 дней.

В абсолютном большинстве случаев – 88,7% (134/151) – первичная опухоль локализовалась в надпочечнике либо в забрюшинном пространстве. В 1 случае отмечено метастатическое распространение НБ без выявления локализации первичного очага.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с НБ группы высокого риска, включенных в ретроспективное исследование

Table 1

General characteristics of the high-risk neuroblastoma (NB) patients included in the retrospective study

Параметр Parameter	Значение Value
1	2
Все пациенты, <i>n</i> (%) All patients, <i>n</i> (%)	151 (100)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):	
мужской male	79 (52,3)
женский female	72 (47,7)
Возраст на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%): Age at diagnosis, <i>n</i> (%):	
< 1 года < 1 year old	21 (13,9)
1–1,5 года 1–1.5 years old	11 (7,3)
1,5–5 лет 1.5–5 years old	99 (65,6)
≥ 5 лет ≥ 5 years old	20 (13,2)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), месяцы Age at diagnosis, median (Q1; Q3), months	30,4 (19,9; 47,5)
Первичная опухоль, <i>n</i> (%): Primary tumor, <i>n</i> (%):	
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	134 (88,7)
другая локализация other location	16 (10,6)
первичная опухоль отсутствует none	1 (0,7)
Статус гена MYCN, <i>n</i> (%): MYCN gene status, <i>n</i> (%):	
не амплифицирован not amplified	70 (46,3)
амплифицирован amplified	75 (49,7)
нет данных missing data	6 (4,0)
Стадия заболевания по INSS, <i>n</i> (%): Disease stage (INSS), <i>n</i> (%):	
1	4 (2,6)
2	6 (4,0)
3	7 (4,6)
4S	4 (2,6)
4	130 (86,2)
Количество циклов индукционной терапии, <i>n</i> (%): Number of cycles of the induction therapy, <i>n</i> (%):	
< 6	7 (4,6)
6	113 (74,8)
> 6	31 (20,6)
Хирургическое лечение, <i>n</i> (%): Surgery, <i>n</i> (%):	
макроскопически радикальное удаление опухоли macroscopic complete resection	60 (39,7)
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)
Длительность индукционной терапии, <i>n</i> (%): Duration of the induction therapy, <i>n</i> (%):	
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)
Высокодозная химиотерапия, <i>n</i> (%): High-dose chemotherapy, <i>n</i> (%):	
проводилась conducted	127 (84,1)
не проводилась not conducted	24 (15,9)
Режим кондиционирования (только для пациентов с ауто-ТГСК, <i>n</i> = 127), <i>n</i> (%): Conditioning regimen (only for the patients with auto-HSCT, <i>n</i> = 127), <i>n</i> (%):	
CEM	28 (22,0)
Treo/Mel	99 (78,0)

1	2
Ответ после индукционной терапии, <i>n</i> (%): Response after induction therapy, <i>n</i> (%):	
ПО CR	36 (23,8)
ОХЧО VGPR	37 (24,5)
ЧО PR	51 (33,8)
смешанный ответ (C0) mixed response (MR)	7 (4,6)
стабилизация заболевания (C3) stable disease (SD)	3 (2,0)
ПЗ progressive disease (PD)	11 (7,3)
неприменимо not applicable	6 (4,0)

У 49,7% (75/151) пациентов была выявлена амплификация гена *MYCN*.

Абсолютное большинство пациентов – 86,2% (130/151) – имели 4-ю стадию заболевания, 1–3-я/4S стадии заболевания были установлены у 13,9% (21/151) пациентов (таблица 1).

Не было отмечено статистически значимой разницы в БСВ в зависимости от пола и анатомической локализации первичной опухоли. Трехлетняя ОВ пациентов женского пола была статистически значимо выше и составила 67,9% (95% ДИ 55,8–77,4) против 55,6% (95% ДИ 44,0–65,8) у пациентов мужского пола ($p = 0,0405$) (таблицы 2, 3).

Пациенты в возрасте от 12 до 18 месяцев имели самые высокие показатели 3-летней БСВ – 63,6% (95% ДИ 29,7–84,5), самые низкие значения были получены в более старшей когорте больных (старше 5 лет) – 30,0% (95% ДИ 12,3–50,1), однако статистически значимые различия отсутствовали (таблица 2). При этом статистически значимых различий не было получено и при расчетах показателей ОВ (таблица 3).

Статус гена *MYCN* не оказывал статистически значимого влияния на БСВ и ОВ, хотя более высокие показатели 3-летней ОВ были у пациентов без амплификации *MYCN* 74,3% (95% ДИ 62,3–82,9) против 50,4% (95% ДИ 38,5–61,1%) у детей с выявлением амплификации *MYCN* ($p = 0,0749$) (таблицы 2, 3).

Стадия заболевания значимо влияла на прогноз. Дети с локализованными стадиями 1–3 по INSS и метастатической стадией 4S имели более высокие показатели 3-летней БСВ: 100,0% (95% ДИ 100,0–100,0) для 1-й и 3-й стадий и 75,0% (95% ДИ 12,8–96,1) для стадии 4S по сравнению с 4-й стадией – 29,2% (95% ДИ 21,6–37,1) ($p = 0,0010$) (таблица 2). Трехлетняя ОВ также была более высокой при локализованных стадиях НБ или при 4S стадии, при этом у больных с 4-й стадией по INSS она была самой низкой и составила 56,8% (95% ДИ 47,9–64,9) ($p = 0,0083$) (таблица 3). В группе пациентов с локализованными стадиями самые низкие показатели 3-летней БСВ 66,7% (95% ДИ 19,5–90,4) и 3-летней ОВ 83,3% (95% ДИ 27,3–97,5) были отмечены в группе больных со 2-й стадией по INSS ($n = 6$) (таблицы 2, 3).

Таблица 2

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (все пациенты)

Table 2

Event-free survival (EFS) calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (all the patients)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	151 (100)	36	76,2 (68,5–82,2)	78	48,3 (40,2–56,0)	95	37,0 (29,3–44,6)	100	33,3 (25,9–40,9)	
Пол: Gender:										
мужской male	79 (52,3)	20	74,7 (63,6–82,9)	45	43,0 (32,0–53,6)	55	30,2 (20,5–40,5)	55	30,2 (20,5–40,5)	0,2142
женский female	72 (47,7)	16	77,8 (66,3–85,7)	33	54,2 (42,0–64,8)	40	44,4 (32,7–55,4)	45	36,6 (25,5–47,8)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	21 (13,9)	7	66,7 (42,5–82,5)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	0,2352
1–1,5	11 (7,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
1,5–5	99 (65,6)	22	77,8 (68,2–84,8)	53	46,5 (36,4–55,9)	67	32,2 (23,3–41,5)	71	27,8 (19,3–36,9)	
≥ 5	20 (13,2)	3	85,0 (60,4–94,9)	11	45,0 (23,1–64,7)	14	30,0 (12,3–50,1)	15	25,0 (9,1–44,9)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	21 (13,9)	7	66,7 (42,5–82,5)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	0,1198
12–18	11 (7,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
≥ 18	119 (78,8)	25	79,0 (70,5–85,3)	64	46,2 (37,1–54,9)	81	31,9 (23,7–40,3)	86	27,3 (19,6–35,6)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	134 (88,7)	34	74,6 (66,4–81,2)	70	47,8 (39,1–55,9)	84	37,2 (29,0–45,3)	87	34,8 (26,8–42,9)	0,4581
другая локализация other location	16 (10,6)	2	87,5 (58,6–96,7)	7	56,2 (29,5–76,2)	10	37,5 (15,4–59,8)	12	23,4 (6,5–46,3)	
отсутствует none	1 (0,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (46,4)	10	85,7 (75,1–92,0)	32	54,3 (42,0–65,1)	44	37,1 (26,0–48,3)	48	31,2 (20,8–42,2)	0,5110
амплифицирован amplified	75 (49,7)	26	65,3 (53,4–74,9)	42	44,0 (32,6–54,8)	45	39,9 (28,8–50,7)	46	38,3 (27,3–49,2)	
нет данных missing data	6 (4,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	33,3 (4,6–67,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0010
2	6 (4,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	2	66,7 (19,5–90,4)	3	33,3 (1,4–75,5)	
3	7 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	130 (86,1)	34	73,8 (65,4–80,5)	76	41,5 (33,0–49,8)	92	29,2 (21,6–37,1)	96	25,9 (18,7–33,7)	
4S	4 (2,6)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стадия: Stage: 1–3/4S	21 (13,9)	2	90,5 (67,0– 97,5)	2	90,5 (67,0– 97,5)	3	85,7 (62,0– 95,2)	4	80,0 (54,9– 92,0)	< 0,0001
4	130 (86,1)	34	73,8 (65,4– 49,8)	76	41,5 (33,0– 49,8)	92	29,2 (21,6– 37,1)	96	25,9 (18,7– 33,7)	
Количество циклов индукцион- ной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (4,6)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	113 (74,8)	25	77,9 (69,0– 84,5)	52	54,0 (44,4– 62,6)	67	40,6 (31,5– 49,5)	70	37,8 (28,8– 46,6)	
> 6	31 (20,5)	5	83,9 (65,5– 92,9)	20	35,5 (19,4– 51,9)	22	29,0 (14,5– 45,3)	24	21,2 (8,6– 37,4)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	60 (39,7)	10	83,3 (71,2– 90,7)	28	53,3 (40,0– 65,0)	36	39,8 (27,4– 51,9)	38	36,2 (24,2– 48,3)	< 0,0001
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)	21	74,7 (63,9– 82,7)	42	49,4 (38,3– 59,6)	51	38,5 (28,1– 48,8)	54	34,4 (24,3– 44,7)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)	5	37,5 (8,7–67,4)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)	22	71,8 (60,4– 80,4)	37	52,6 (41,0– 62,9)	49	37,0 (26,4– 47,6)	51	34,3 (24,0– 44,9)	0,9795
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)	14	80,8 (69,8– 88,2)	41	43,8 (32,3– 54,8)	46	36,9 (26,0– 47,9)	49	32,3 (21,8– 43,2)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	127 (84,1)	19	85,0 (77,6– 90,2)	59	53,5 (44,5– 61,8)	75	40,8 (32,2– 49,2)	79	37,3 (28,9– 45,7)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (15,9)	17	29,2 (13,0– 47,6)	19	20,8 (7,6–38,5)	20	16,7 (5,2–33,7)	21	12,5 (3,1–28,7)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 127): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 127):										
CEM	28 (22,0)	6	78,6 (58,4– 89,8)	17	39,3 (21,7– 56,5)	18	35,7 (18,9– 53,0)	18	35,7 (18,9– 53,0)	0,5202
Treo/Mel	99 (78,0)	13	86,9 (78,5– 92,2)	42	57,6 (47,2– 66,6)	57	42,2 (32,4– 51,7)	61	37,6 (27,9– 47,1)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	6	83,3 (66,6– 92,1)	17	52,8 (35,5– 67,4)	21	41,3 (25,2– 56,7)	22	37,9 (22,1– 53,5)	< 0,0001
ОХЧ0 VGPR	37 (24,5)	4	89,2 (73,7– 98,8)	12	67,6 (50,0– 80,1)	15	83,3 (66,6– 92,1)	18	51,1 (34,0– 35,8)	
Ч0 PR	51 (33,8)	8	84,3 (71,1– 91,8)	27	47,1 (33,0– 59,9)	36	29,3 (17,6– 42,0)	36	29,3 (17,6– 42,0)	
С0 MR	7 (4,6)	1	85,7 (33,4– 97,9)	4	42,9 (9,8–73,4)	5	28,6 (4,1–61,2)	5	28,6 (4,1–61,2)	
С3 SD	3 (2,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	2	33,3 (0,9–77,4)	
П3 PD	11 (7,3)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
неприменимо not applicable	6 (4,0)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧ0/Ч0/С0/С3 CR/VGPR/PR/MR/SD	134 (88,7)	19	85,8 (78,7–90,7)	61	54,5 (45,7–62,5)	78	41,7 (33,2–49,8)	83	37,6 (29,3–45,8)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (7,3)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО CR	36 (23,8)	6	83,3 (66,6–92,1)	17	52,8 (35,5–67,4)	21	41,3 (25,2–56,7)	22	37,9 (22,1–53,5)	0,7479
ОХЧ0/Ч0/С0/С3 VGPR/PR/MR/SD	98 (64,9)	13	86,7 (78,3–92,1)	44	55,1 (44,7–64,3)	57	41,8 (32,0–51,3)	61	37,5 (27,9–47,0)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧ0 CR/VGPR	73 (48,3)	10	86,3 (76,0–92,4)	29	60,3 (48,1–70,4)	36	50,5 (38,6–61,3)	40	44,5 (32,8–55,6)	0,0802
Ч0/С0/С3 PR/MR/SD	61 (40,4)	9	85,2 (73,6–92,0)	32	47,5 (34,6–59,4)	42	31,1 (20,0–42,8)	43	29,3 (18,5–41,0)	

Примечание. Здесь и в таблицах 3–7: ¹ – оценка по методу Каплана–Мейера и 95% ДИ, рассчитанный с использованием log-log-преобразования; ² – log-rank-тест по данным за весь период наблюдения.

Note. Here and in tables 3–7: ¹ – Kaplan–Meier estimate and 95% confidence interval (CI) calculated using a log-log transform; ² – log-rank test over the entire follow-up period.

Таблица 3

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (все пациенты)

Table 3

Overall survival (OS) calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (all the patients)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	151 (100)	25	83,4 (76,5–88,5)	43	71,5 (63,6–78,0)	58	61,5 (53,2–68,7)	74	49,4 (40,9–57,3)	
Пол: Gender:										
мужской male	79 (52,3)	16	79,7 (69,1–87,2)	28	64,6 (53,0–74,0)	35	55,6 (44,0–65,8)	44	43,5 (32,2–54,1)	0,0405
женский female	72 (47,7)	9	87,5 (77,4–93,3)	15	79,2 (67,8–86,9)	23	67,9 (55,8–77,4)	30	56,0 (43,2–67,0)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	21 (13,9)	6	71,4 (47,2–86,0)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	0,8001
1–1,5	11 (7,3)	3	72,7 (37,1–90,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
1,5–5	99 (65,6)	14	85,9 (77,3–91,4)	26	73,7 (69,9–81,3)	40	59,5 (49,1–68,4)	52	45,3 (34,8–55,1)	
≥ 5	20 (13,2)	2	90,0 (65,6–97,4)	4	80,0 (55,1–92,0)	5	75,0 (50,0–88,7)	9	54,0 (30,0–73,0)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	21 (13,9)	6	71,4 (47,2–86,0)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,2 (33,8–74,9)	0,6664
12–18	11 (7,3)	3	72,7 (37,1–90,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
≥ 18	119 (78,8)	16	86,6 (79,0–91,5)	30	74,8 (66,0–81,6)	45	62,1 (52,7–70,1)	61	46,7 (37,2–55,7)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство gland/retroperitoneum	134 (88,7)	23	82,8 (75,3–88,2)	39	70,9 (62,4–77,8)	52	61,1 (52,2–68,7)	65	50,3 (41,3–58,6)	0,2094
другая локализация other location	16 (10,6)	2	87,5 (58,6–96,7)	3	81,2 (52,5–93,5)	5	68,8 (40,5–85,6)	8	42,4 (15,7–67,2)	
отсутствует none	1 (0,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (46,4)	5	92,9 (83,7–97,0)	12	82,9 (71,8–89,9)	18	74,3 (62,3–82,9)	28	58,5 (45,7–69,3)	0,0749
амплифицирован amplified	75 (49,7)	20	73,3 (91,8–81,9)	31	58,7 (46,7–68,8)	37	50,4 (38,5–61,1)	40	45,6 (33,9–56,6)	
нет данных missing data	6 (4,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	50,0 (11,1–80,4)	6	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0083
2	6 (4,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	
3	7 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	130 (86,1)	23	82,3 (74,6–87,9)	41	68,5 (59,7–75,7)	56	56,8 (47,9–64,9)	72	42,9 (34,0–51,5)	
4S	4 (2,6)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	
Стадия: Stage:										
1–3/4S	21 (13,9)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	0,0003
4	130 (86,1)	23	82,3 (74,6–87,9)	41	68,5 (59,7–75,7)	56	56,8 (47,9–64,9)	72	42,9 (34,0–51,5)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (4,6)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	113 (74,8)	16	85,8 (77,9–91,1)	27	76,1 (67,1–82,9)	37	67,2 (57,7–75,0)	48	55,7 (45,7–64,6)	
> 6	31 (20,5)	3	90,3 (72,9–96,8)	10	67,7 (48,4–81,2)	15	51,2 (32,6–67,1)	20	34,2 (18,1–50,9)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	60 (39,7)	6	90,0 (79,1–95,4)	14	76,7 (63,8–85,5)	17	71,6 (58,3–81,3)	25	56,8 (43,0–68,5)	< 0,0001
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)	15	81,9 (71,8–88,7)	24	71,1 (60,0–79,6)	35	57,7 (46,3–67,5)	41	48,9 (37,4–59,4)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)	4	50,0 (15,2–77,5)	5	37,5 (8,7–67,4)	6	25,0 (3,7–55,8)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)	15	80,8 (70,1–87,9)	24	69,2 (57,7–78,2)	30	61,4 (49,7–71,2)	37	50,1 (37,9–61,1)	0,7514
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)	10	86,3 (76,0–92,4)	19	74,0 (62,3–82,5)	28	61,5 (49,3–71,6)	37	48,1 (36,0–59,1)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	127 (84,1)	11	91,3 (84,9–95,1)	27	78,7 (70,6–84,9)	40	68,4 (59,5–75,7)	54	55,7 (46,3–64,1)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (15,9)	14	41,7 (22,2–60,1)	16	33,3 (15,9–51,9)	20	25,0 (10,2–43,1)	20	15,6 (4,4–33,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, $n = 127$): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, $n = 127$):										
CEM	28 (22,0)	3	89,3 (70,4–96,4)	9	67,9 (47,3–81,8)	14	50,0 (30,6–66,6)	16	42,9 (24,6–60,0)	0,1068
Treo/Mel	99 (78,0)	8	91,9 (84,5–95,9)	18	81,8 (72,7–88,1)	26	73,6 (63,7–81,2)	38	58,9 (48,0–68,4)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	6	88,9 (73,1–95,7)	9	75,0 (57,5–86,1)	12	66,4 (48,5–79,4)	16	53,7 (35,7–68,7)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	37 (24,5)	3	91,9 (76,9–97,3)	4	89,2 (73,7–95,8)	6	83,8 (67,4–92,4)	10	71,5 (53,2–83,6)	
ЧО PR	51 (33,8)	4	92,2 (80,4–97,0)	13	74,5 (60,2–84,3)	20	60,6 (45,8–72,5)	26	47,3 (32,7–60,5)	
СО MR	7 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	85,7 (33,4–97,9)	3	57,1 (17,2–83,7)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	
ПЗ PD	11 (7,3)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
неприменимо not applicable	6 (4,0)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	134 (88,7)	11	91,8 (85,7–94,4)	28	79,1 (71,2–85,1)	42	68,5 (59,9–75,7)	58	55,0 (45,8–63,2)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (7,3)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	4	88,9 (73,1–95,7)	9	75,0 (57,5–86,1)	12	66,4 (48,5–79,4)	16	53,7 (35,7–68,7)	0,8105
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	98 (64,9)	7	92,9 (85,6–96,5)	19	80,6 (71,3–87,2)	30	69,3 (59,1–77,4)	42	55,5 (44,7–65,0)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО CR/VGPR	73 (48,3)	7	90,4 (80,9–95,3)	13	82,2 (71,3–89,2)	18	75,2 (63,6–83,6)	26	62,6 (50,0–72,9)	0,0231
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	61 (40,4)	4	93,4 (83,5–97,5)	15	75,4 (62,6–84,4)	24	60,5 (47,0–71,5)	32	45,9 (32,8–58,2)	

У пациентов с 4-й стадией заболевания важным прогностическим фактором являлось наличие амплификации гена *MYCN*. Так, 3-летняя БСВ составила 22,2% (95% ДИ 12,3–34,0) и 3-летняя ОВ – 34,8% (95% ДИ 22,5–47,5) у пациентов с наличием амплификации гена *MYCN* и 3-летняя БСВ 37,1% (95% ДИ 26,0–48,3) и ОВ 74,3% (95% ДИ 62,3–82,9) у пациентов без амплификации ($p = 0,0234$ для БСВ и $p = 0,0004$ для ОВ) (таблицы 4, 5).

Терапия и факторы, влияющие на прогноз

Большинство пациентов – 74,8% (113/151) – получили 6 циклов индукционной терапии. Медиана длительности индукции составила 131 день (разброс

121–153 дня). Шесть (4,0%) пациентов из 151 не завершили этап индукционной терапии по следующим причинам: в 3/6 случаях – ранняя ПЗ, в 1/6 – постоперационные осложнения, в 2/6 – смерть от осложнений хирургического лечения.

В 20,5% (31/151) случаев отмечено удлинение индукции с медианой курсов 8 (разброс 7–10).

У 60/151 (39,7%) пациентов выполнено радикальное хирургическое удаление первичной опухоли, у 83/151 (55,0%) проведена операция в объеме сохранения макроскопически остаточного образования и у 8/151 (5,3%) оперативное лечение не выполнялось или была проведена только биопсия первичной опухоли. Не было отмечено разницы в БСВ при выпол-

нении операции в любом объеме кроме биопсии или ее отсутствия ($p < 0,0001$) (таблица 2). При оценке 3-летней ОВ самые низкие показатели были отмечены у больных, которым не выполнялась операция или была проведена только биопсия – 25,0% (95% ДИ 3,7–55,8) ($p < 0,0001$) (таблица 3). В группе больных с 4-й стадией заболевания объем операции (макроскопически радикальная/макроскопически остаточная опухоль) также не влиял на прогноз, кроме пациентов, которым была проведена биопсия или хирургическое лечение не выполнялось. Для этой группы 3-летняя БСВ была равна 0,0% и 3-летняя ОВ – 25,0% (95% ДИ 3,7–55,8) (таблицы 4, 5).

У абсолютного большинства пациентов – 88,7% (134/151) – был отмечен какой-либо из вариантов ответа на индукционный этап терапии (ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ), при этом у 48,3% (73/151) был достигнут хороший ответ – ПО/ОХЧО. У 11/151 (7,3%) больных была констатирована ПЗ и отдаленный прогноз для этих пациентов был крайне плохим.

В общей когорте больные, достигшие ПО/ОХЧО, имели несколько более высокие показатели 3-летней БСВ – 50,5% (95% ДИ 38,6–61,3) против 31,1% (95% ДИ 20,0–42,8) у пациентов с ЧО/СО/СЗ, хотя статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,0802$). Статистически значимые различия были получены в отношении ОВ: у больных с ПО/ОХЧО 3-летняя ОВ была выше и составила 75,2% (95% ДИ 63,6–83,6), чем у пациентов с худшим ответом на индукционную терапию 60,5% (95% ДИ 47,0–71,5) ($p = 0,0231$). В группе больных с 4-й стадией ответ на индукцию не влиял на выживаемость за исключением пациентов с ПЗ, для которых 3-летняя ОВ была самой низкой и составила 9,1% (95% ДИ 0,5–33,3).

Большинство пациентов – 84,1% (127/151) – получили высокодозную химиотерапию, при которой наиболее часто используемым режимом кондиционирования был Treo/Mel, применявшийся в 78% (99/127) случаев (таблица 1).

Факт проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК оказывал статистически значимое влияние на прогноз. Трехлетняя БСВ при проведении ауто-ТГСК была выше и составила 40,8% (95% ДИ 32,2–49,2), без высокодозной химиотерапии этот показатель был статистически значимо ниже – 16,7% (95% ДИ 5,2–33,7) ($p < 0,0001$). Трехлетняя ОВ также была выше у больных при проведении ауто-ТГСК 68,4% (95% ДИ 59,5–75,7) против 25,0% (95% ДИ 10,2–43,1) в группе без трансплантации ($p < 0,0001$). Лучшие показатели выживаемости сохранялись при проведении ауто-ТГСК и у пациентов с 4-й стадией НБ. Режим кондиционирования не влиял на БСВ, но более высокие показатели 3-летней ОВ, составившей 73,6% (95% ДИ 63,7–81,2), были

достигнуты при использовании режима TreoMel по сравнению с режимом СЕМ 50,0% (95% ДИ 30,6–66,6) ($p = 0,1068$).

ЛТ как один из элементов локального контроля над заболеванием получили 37/151 (24,5%) пациентов и в этой группе 3-летняя БСВ была несколько выше – 45,9% (95% ДИ 29,6–60,9), чем в группе больных, которым ЛТ не проводилась, – 114/151 (75,5%) – 34,1% (95% ДИ 25,5–42,8) ($p = 0,0508$). При этом в группе больных с 4-й стадией заболевания по INSS разница в БСВ была статистически значимой и показатели составили 39,4% (95% ДИ 23,1–55,4) для пациентов с ЛТ против 25,7% (95% ДИ 17,5–34,7) в группе больных без ЛТ ($p = 0,0295$) (приложение, таблицы 1–7, рисунки 1–4). Статистически значимой разницы в 3-летней ОВ получено не было, хотя этот показатель в группе больных, получивших ЛТ, был выше – 70,3% (95% ДИ 52,8–82,3) против 58,6% (95% ДИ 49–67,1) у пациентов без ЛТ ($p = 0,1801$). Отсутствие статистически значимой разницы в 3-летней ОВ сохранялось и в подгруппе пациентов с 4-й стадией заболевания по INSS (приложение, таблицы 1–7, рисунки 1–4). Трехлетняя ОВ в группе с ЛТ с 4-й стадией составила 66,7% (95% ДИ 47,9–80,0), без ЛТ – 53,5% (95% ДИ 43,1–62,8) ($p = 0,1344$).

В общей когорте 4/151 пациента получили ИТ МАТ динутуксимабом бета в зарубежных клиниках.

Отдельно был проведен анализ ОВ и БСВ в популяции особого интереса – у пациентов, достигших ПО, ОХЧО или ЧО, завершивших индукционную терапию, получивших консолидацию с высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК и дифференцировочную терапию 13-цис-РК. Описанным критериям соответствовали 77 пациентов (таблица 6). В данной популяции число мальчиков превышало число девочек: 53,2% (41/77) и 46,8% (36/77) соответственно. Медиана возраста пациентов и их распределение по возрастным группам были сопоставимы с таковыми в общей популяции включенных в исследование детей. Аналогично общей популяции в 89,6% (69/77) случаев первичная опухоль локализовалась в надпочечнике либо в забрюшинном пространстве. У 49,4% (38/77) пациентов была выявлена амплификация гена *MYCN*. Четвертая стадия заболевания была установлена у 75,3% (58/77) пациентов, стадии 1–3/4S – у 24,7% (19/77); 90,9% (70/77) и 9,1% (7/77) пациентов получили 6 и более 6 циклов индукционной терапии соответственно, средняя продолжительность которой составила 131 день. Согласно критериям отбора в популяцию особого интереса все пациенты получили высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК (таблица 6).

Так же, как и в общей популяции, пациенты в возрасте от 12 до 18 месяцев имели самые высокие показатели 3-летней БСВ – 100,0% (95% ДИ 100,0–

Таблица 4

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция пациентов с 4-й стадией заболевания)

Table 4

EFS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population with stage 4 disease)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	130 (100)	34	73,8 (65,4–80,5)	76	41,5 (33,0–49,8)	92	29,2 (21,6–37,1)	96	25,9 (18,7–33,7)	
Пол: Gender:										
мужской male	70 (53,8)	18	74,3 (62,3–82,9)	43	38,6 (27,3–49,7)	53	24,1 (14,8–34,6)	53	24,1 (14,8–34,6)	0,4315
женский female	60 (46,2)	16	73,3 (60,2–82,7)	33	45,0 (32,2–57,0)	39	35,0 (23,3–47,0)	43	28,1 (17,4–39,8)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	11 (8,5)	5	54,5 (22,9–78,0)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	0,4808
1–1,5	9 (6,9)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	
1,5–5	90 (69,2)	22	75,6 (65,3–83,2)	53	41,1 (30,9–51,0)	66	26,5 (17,9–36,0)	69	22,9 (14,8–32,1)	
≥ 5	20 (15,4)	3	85,0 (60,4–94,9)	11	45,0 (23,1–64,7)	14	30,0 (12,3–50,1)	15	25,0 (9,1–44,9)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	11 (8,5)	5	54,5 (22,9–78,0)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	0,3452
12–18	9 (6,9)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	
≥ 18	110 (84,6)	25	77,3 (68,3–84,0)	64	41,8 (32,5–50,8)	80	27,2 (19,2–35,7)	84	23,3 (15,8–31,6)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	116 (89,2)	33	71,6 (62,4–78,9)	69	40,5 (31,6–49,3)	83	61,1 (28,4–36,8)	85	26,6 (18,9–34,9)	0,5149
другая локализация other localization	13 (10,0)	1	92,3 (56,6–98,9)	6	53,8 (24,8–76,0)	8	38,5 (14,1–62,8)	10	23,1 (5,6–47,5)	
отсутствует none	1 (0,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (53,8)	10	85,7 (75,1–92,0)	32	54,3 (42,0–65,1)	44	37,1 (26,0–48,3)	48	31,2 (20,8–42,2)	0,0234
амплифицирован amplified	54 (41,5)	24	55,6 (41,4–67,6)	40	25,9 (15,2–38,0)	42	22,2 (12,3–34,0)	42	22,2 (12,3–34,0)	
нет данных missing data	6 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	33,3 (4,6–67,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (5,4)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	0,0009
6	94 (72,3)	23	75,5 (65,5–83,0)	50	46,8 (36,5–56,5)	64	31,9 (22,8–41,4)	66	29,7 (20,9–39,1)	
> 6	29 (22,3)	5	82,8 (63,4–92,4)	20	31,0 (15,6–47,9)	22	24,1 (10,7–40,5)	24	15,1 (4,5–31,4)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	48 (36,9)	9	81,2 (67,1–89,8)	27	43,7 (29,6–57,1)	34	29,2 (17,2–42,3)	35	26,9 (15,3–39,9)	0,0002
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	74 (56,9)	20	73,0 (61,3–81,6)	41	44,6 (33,1–55,5)	50	32,3 (22,0–43,0)	53	27,9 (18,1–38,5)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (6,2)	5	37,5 (8,7–67,4)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	64 (49,2)	21	67,2 (54,2–77,2)	36	43,8 (31,4–55,4)	47	26,6 (16,5–37,7)	48	25,0 (15,2–36,0)	0,5297
> медианы (131 день) > median (131 days)	66 (50,8)	13	80,3 (68,5–88,1)	40	39,4 (27,7–50,9)	45	31,7 (21,0–43,1)	48	26,7 (16,6–37,9)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	106 (81,5)	17	84,0 (75,5–89,7)	57	46,2 (36,5–55,4)	72	32,0 (23,4–40,9)	75	28,9 (20,5–37,7)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (18,5)	17	29,2 (13,0–47,6)	19	20,8 (7,6–38,5)	20	16,7 (5,2–33,7)	21	12,5 (3,1–28,7)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 106): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 106):										
CEM	23 (21,7)	6	73,9 (50,9–87,3)	17	26,1 (10,6–44,7)	18	21,7 (7,9–39,9)	18	21,7 (7,9–39,9)	0,1197
Treo/Mel	83 (78,3)	11	86,7 (77,3–92,4)	40	51,8 (40,6–61,9)	54	34,8 (24,8–45,0)	57	30,8 (21,1–40,9)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	4	84,0 (62,8–93,7)	15	40,0 (21,3–58,1)	18	28,0 (12,4–46,0)	18	28,0 (12,4–46,0)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	31 (23,8)	4	87,1 (69,2–95,0)	12	61,3 (42,0–75,8)	15	51,6 (33,0–67,4)	18	41,7 (24,4–58,1)	
ЧО PR	47 (36,2)	8	83,0 (68,8–91,1)	27	42,6 (28,4–56,0)	36	23,2 (12,4–36,0)	36	23,2 (12,4–36,0)	
СО MR	7 (5,4)	1	85,7 (33,4–97,9)	4	42,9 (9,8–73,4)	5	28,6 (4,1–61,2)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	2	33,3 (0,9–77,4)	
ПЗ PD	11 (8,5)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
неприменимо not applicable	6 (4,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	113 (86,9)	17	85,0 (76,9–90,4)	59	47,8 (38,3–56,6)	75	33,6 (25,0–42,3)	79	29,8 (21,6–38,4)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (8,5)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	4	84,0 (62,8–93,7)	15	40,0 (21,3–58,1)	18	28,0 (12,4–46,0)	18	28,0 (12,4–46,0)	0,4497
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	88 (67,7)	13	85,2 (75,9–91,1)	44	50,0 (39,2–59,9)	57	35,2 (25,4–45,1)	61	30,3 (21,0–40,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR	56 (43,1)	8	85,7 (73,5– 92,6)	27	51,8 (38,1– 63,9)	33	41,1 (28,2– 53,5)	36	35,4 (23,2– 47,9)	0,2311
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	57 (43,8)	9	84,2 (71,9– 91,5)	32	43,9 (30,8– 56,2)	42	26,2 (15,6– 38,0)	43	24,3 (14,1– 36,0)	
Число зон метастатического поражения: Number of metastatic lesions:										
1	15 (11,5)	4	73,3 (43,6– 89,1)	6	60,0 (31,8– 79,7)	7	53,3 (26,3– 74,4)	7	53,3 (26,3– 74,4)	0,0533
> 1	115 (88,5)	30	73,9 (64,9– 81,0)	70	39,1 (30,2– 47,9)	85	26,0 (18,4– 34,3)	89	22,4 (15,2– 30,4)	

Таблица 5

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция пациентов с 4-й стадией заболевания)

Table 5

OS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population with stage 4 disease)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-зна- чение ² p-value ²
		Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	130 (100)	23	82,3 (74,6– 87,9)	41	68,5 (59,7– 75,7)	56	56,8 (47,9– 64,9)	72	42,9 (34,0– 51,5)	
Пол: Gender:										
мужской male	70 (53,8)	14	80,0 (68,6– 87,6)	26	62,9 (50,4– 73,0)	33	52,7 (40,4– 63,6)	42	38,8 (27,3– 50,2)	0,1069
женский female	60 (46,2)	9	85,0 (73,2– 91,9)	15	75,0 (62,0– 84,1)	23	61,7 (48,2– 72,6)	30	48,1 (34,5– 60,4)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	11 (8,5)	4	63,6 (29,7– 84,5)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	0,6895
1–1,5	9 (6,9)	3	66,7 (28,2– 87,8)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	
1,5–5	90 (69,2)	14	84,4 (75,2– 90,5)	26	71,1 (60,6– 79,3)	40	55,4 (44,5– 65,0)	52	39,9 (29,3– 50,2)	
≥ 5	20 (15,4)	2	90,0 (65,6– 97,4)	4	80,0 (55,1– 92,0)	5	75,0 (50,0– 88,7)	9	54,0 (30,0– 73,0)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	11 (8,5)	4	63,6 (29,7– 84,5)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	0,7093
12–18	9 (6,9)	3	66,7 (28,2– 87,8)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	
≥ 18	110 (84,6)	16	85,5 (77,4– 90,8)	30	72,7 (63,4– 80,1)	45	59,0 (49,2– 67,5)	61	42,5 (32,8– 51,8)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	116 (89,2)	22	81,0 (72,6– 87,1)	38	67,2 (57,9– 75,0)	51	55,9 (46,4– 64,4)	64	43,5 (34,1– 52,5)	0,2379
другая локализация other location	13 (10,0)	1	92,3 (56,6– 98,9)	2	84,6 (51,2– 95,9)	4	69,2 (37,3– 87,2)	7	41,5 (14,4– 67,2)	
отсутствует none	1 (0,8)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification: не амплифицирован not amplified	70 (53,8)	5	92,9 (83,7– 97,0)	12	82,9 (71,8– 89,9)	18	74,3 (62,3– 82,9)	48	31,2 (20,8– 42,2)	0,5110
амплифицирован amplified	54 (41,5)	18	66,7 (52,4– 77,5)	29	46,3 (32,7– 58,8)	35	34,8 (22,5– 47,5)	46	38,3 (27,3– 49,2)	
нет данных missing data	6 (4,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	50,0 (11,1– 80,4)	6	0,0 (NA–NA)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy: < 6	7 (5,4)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	94 (72,3)	14	85,1 (76,2– 90,9)	25	73,4 (63,2– 81,2)	35	62,8 (52,2– 71,6)	46	49,2 (38,3– 59,1)	
> 6	29 (22,3)	3	89,7 (71,3– 96,5)	10	65,5 (45,4– 79,7)	15	47,8 (28,9– 64,5)	20	29,4 (14,1– 46,6)	
Хирургическое лечение: Surgery: макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor биопсия/отсутствует biopsy/none	48 (36,9)	5	89,6 (76,8– 95,5)	13	72,9 (58,0– 83,3)	16	66,7 (51,5– 78,1)	24	48,3 (33,3– 61,9)	0,0001
	74 (56,9)	14	81,1 (70,2– 88,3)	23	68,9 (57,0– 78,1)	34	53,8 (41,8– 64,4)	40	44,1 (32,1– 55,3)	
	8 (6,2)	4	50,0 (15,2– 77,5)	5	37,5 (8,7–67,4)	6	25,0 (3,7–55,8)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy: ≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	64 (49,2)	14	78,1 (65,9– 86,4)	23	64,1 (51,0– 74,5)	29	54,7 (41,8– 65,9)	36	40,8 (27,9– 53,2)	0,7656
> медианы (131 день) > median (131 days)	66 (50,8)	9	86,4 (75,4– 92,7)	18	72,7 (60,3– 81,9)	27	58,9 (46,1– 69,7)	36	44,2 (31,8– 55,9)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy: проводилась conducted	106 (81,5)	9	91,5 (84,3– 95,5)	25	76,4 (67,1– 83,4)	38	64,1 (54,1– 72,4)	52	49,0 (38,8– 58,4)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (18,5)	14	41,7 (22,2– 60,1)	16	33,3 (15,9– 51,9)	18	25,0 (10,2– 43,1)	20	15,6 (4,4–33,1)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 106): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 106): CEM	23 (21,7)	3	87,0 (64,8– 95,6)	9	60,9 (38,3– 77,4)	14	39,1 (19,9– 58,0)	16	30,4 (13,5– 49,3)	0,0155
Treo/Mel	83 (78,3)	6	92,8 (84,6– 96,7)	16	80,7 (70,5– 87,7)	24	71,0 (59,9– 79,5)	36	53,8 (41,9– 64,4)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	2	92,0 (71,6– 97,9)	7	72,0 (50,1– 85,5)	10	60,0 (38,4– 76,1)	14	42,3 (22,5– 60,8)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	31 (23,8)	3	90,3 (72,9– 96,8)	4	87,1 (69,2– 95,0)	6	80,6 (61,9– 90,8)	10	66,0 (45,7– 80,2)	
ЧО PR	47 (36,2)	4	91,5 (78,9– 96,7)	13	72,3 (57,2– 82,9)	20	57,2 (41,8– 69,9)	26	42,4 (27,6– 56,5)	
СО MR	7 (5,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	85,7 (33,4– 97,9)	3	57,1 (17,2– 83,7)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	
ПЗ PD	11 (8,5)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
неприменимо not applicable	6 (4,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	113 (86,9)	9	92,0 (85,3– 95,8)	26	77,0 (68,1– 83,7)	40	64,5 (54,9– 72,6)	56	48,6 (38,8– 57,7)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (8,5)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО CR	25 (19,2)	2	92,0 (71,6– 97,9)	7	72,0 (50,1– 85,5)	10	60,0 (38,4– 76,1)	14	42,3 (22,5– 60,8)	0,5443
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	88 (67,7)	7	92,0 (84,0– 96,1)	19	78,4 (68,3– 85,6)	30	65,8 (54,9– 74,7)	42	50,2 (38,9– 60,5)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR	56 (43,1)	5	91,1 (79,9– 96,2)	11	80,4 (67,3– 88,6)	16	71,4 (57,7– 81,4)	24	55,5 (41,2– 67,7)	0,0667
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	57 (43,8)	4	93,0 (82,4– 97,3)	15	73,7 (60,2– 83,2)	24	57,7 (43,8– 69,3)	32	41,9 (28,5– 54,7)	
Число зон метастатического поражения: Number of metastatic lesions:										
1	15 (11,5)	3	80,0 (50,0– 93,1)	5	66,7 (37,5– 84,6)	5	66,7 (37,5– 84,6)	6	58,3 (29,3– 78,9)	0,0533
> 1	115 (88,5)	20	82,6 (74,4– 88,4)	36	68,7 (59,4– 76,3)	51	55,6 (46,0– 64,1)	66	41,0 (31,6– 50,1)	

100,0), самые низкие значения были получены в когорте пациентов старше 5 лет – 46,2% (95% ДИ 19,2–69,6) (таблица 7). При этом не было отмечено различий в показателях ОВ (таблица 8). У пациентов с амплификацией гена *MYCN* показатели 3-летней БСВ были выше, чем у пациентов без амплификации и составили 73,5% (95% ДИ 56,3–84,8) и 48,6% (95% ДИ 32,0–63,4) соответственно ($p = 0,0071$). Показатели 3-летней ОВ были выше у пациентов без амплификации гена *MYCN* и составили 97,3% (95% ДИ 82,3–99,6) против 91,8% (95% ДИ 76,7–97,3) у больных с амплификацией гена *MYCN* ($p < 0,0001$). Локализация первичной опухоли не оказывала влияния на БСВ.

Для пациентов с локализованными стадиями заболевания и стадией 4S БСВ и ОВ были статистически значимо выше, чем у пациентов с 4-й стадией, для которых 3-летняя БСВ составила 48,1% (95% ДИ 34,8–60,2), 3-летняя ОВ – 91,3% (95% ДИ 80,3–96,3) (таблицы 7, 8).

Трехлетняя БСВ у пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение, и у больных, которым была выполнена нерадикальная операция, составила 100,0% (95% ДИ 100,0–100,0) и 87,6% (95% ДИ 72,8–94,6) соответственно ($p = 0,0123$). ПО на индукцию достиг 21/77 (27,3%) пациент, и эта группа не имела преимуществ в выживаемости по сравнению с больными, достигшими ОХЧО/ЧО.

Режим высокодозной химиотерапии не оказал влияния ни на БСВ, ни на ОВ.

Анализ влияния ЛТ на выживаемость в популяции особого интереса не показал статистически значимого влияния ни на БСВ, ни на ОВ, при этом ЛТ получили 27/105 (25,7%) больных.

Выживаемость

Терапию первой линии завершил 91/151 (60,3%) пациент, включенный в исследование, 72/130 (55,4%) – в группе пациентов с 4-й стадией заболевания. Удовлетворительного ответа (ПО/ОХЧО/ЧО) в конце терапии достигли 84/91 (92,3%) пациента, завершивших терапию первой линии, и 65/72 (90,3%) – в группе с 4-й стадией.

Медиана периода наблюдения в рамках исследования составила 44,12 мес (разброс 0,92–109,44 мес).

Таким образом, при внедрении модифицированного протокола NB2004 в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 3-летняя и 5-летняя ОВ пациентов с НБ группы высокого риска составили 61,5% (95% ДИ 53,2–68,7) и 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) соответственно, 3-летняя и 5-летняя БСВ – 37,0% (95% ДИ 29,3–44,6) и 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) соответственно (рисунки).

В группе пациентов с 4-й стадией заболевания 3-летняя и 5-летняя ОВ составили 56,8% (95% ДИ 47,9–64,9) и 42,9% (95% ДИ 34,0–51,5) соответственно, 3-летняя и 5-летняя БСВ – 29,2% (95%

Таблица 6

Исходные характеристики пациентов, включенных в популяцию особого интереса

Table 6

Baseline characteristics of patients included in the population of special interest

Параметр Parameter	Значение Value
1	2
Целевая популяция, n (%): Target population, n (%)	77 (100)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	41 (53,2)
женский female	36 (46,8)
Возраст на момент постановки диагноза, n (%): Age at diagnosis, n (%):	
< 1 года < 1 year old	12 (15,6)
1–1,5 года 1–1.5 years old	5 (6,5)
1,5–5 лет 1.5–5 years old	47 (61,0)
≥ 5 лет ≥ 5 years old	13 (16,9)
Возраст, n (%): Age, n (%):	
< 12 месяцев < 12 months	12 (15,6)
12–18 месяцев 12–18 months	5 (6,5)
≥ 18 месяцев ≥ 18 months	60 (77,9)
Возраст, медиана (Q1; Q3), месяцы Age, median (Q1; Q3), months	33,3 (18,4; 51,4)
Первичная опухоль, n (%): Primary tumor, n (%):	
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal/retroperitoneally	69 (89,6)
другая локализация other localization	8 (10,4)
отсутствует none	0 (0)
Амплификация гена MYCN, n (%): MYCN gene amplification, n (%):	
не амплифицирован not amplified	37 (48,0)
амплифицирован amplified	38 (49,4)
нет данных missing	2 (2,6)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
1	4 (5,2)
2	5 (6,5)
3	7 (9,1)
4S	3 (3,9)
4	58 (75,3)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
1–3/4S	19 (24,7)
4	58 (75,3)
Количество циклов индукционной терапии, n (%): Number of cycles of induction therapy, n (%):	
< 6	0 (0)
6	70 (90,9)
> 6	7 (9,1)
Хирургическое лечение, n (%): Surgery, n (%):	
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	35 (45,5)
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	41 (53,2)
биопсия/отсутствует biopsy/none	1 (1,3)
Длительность индукционной терапии, n (%): Duration of the induction therapy, n (%):	
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)

1	2
Высокодозная химиотерапия, n (%): High-dose chemotherapy, n (%):	
проводилась conducted	77 (100)
не проводилась not conducted	0 (0)
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%):	
CEM	12 (15,6)
Treo/Mel	65 (84,4)
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО	21 (27,3)
CR	
ОХЧО	26 (33,8)
VGPR	
ЧО	30 (38,9)
PR	
С0	0 (0)
MR	
С3	0 (0)
SD	
ПЗ	0 (0)
PD	
неприменимо not applicable	0 (0)
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО/ОХЧО/ЧО/С0/С3	77 (100)
CR/VGPR/PR/MR/SD	
ПЗ	0 (0)
PD	
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО	21 (27,3)
CR	
ОХЧО/ЧО/С0/С3	56 (72,7)
VGPR/PR/MR/SD	
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО/ОХЧО	47 (61,0)
CR/VGPR	
ЧО/С0/С3	30 (39,0)
PR/MR/SD	

ДИ 21,6–37,1) и 25,9% (95% ДИ 18,7–33,7) соответственно (рисунк).

На момент проведения анализа выживаемости 33,1% (50/151) пациентов, включенных в исследование, были живы и не имели событий в виде рецидива, ПЗ либо развития вторичной опухоли.

На момент завершения периода наблюдения у 25,8% (39/151) пациентов был зафиксирован рецидив заболевания, у 35,8% (54/151) – ПЗ, у 4,0% (6/151) – летальный исход от токсичности терапии (4 ребенка погибли на этапе проведения ТГСК (3 получили режим СЕМ и 1 – TreoMel) и 2 – от осложнений хирургического лечения).

В популяции особого интереса 54,5% (42/77) пациентов были живы и не имели значимых событий, у 28,6% (22/77) имел место рецидив НБ, у 16,9% (13/77) – ПЗ. Пятилетняя БСВ и ОВ пациентов были выше, чем в общей популяции, и составили 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5) и 81,6% (95% ДИ 70,3–88,9) соответственно (рисунк).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование был включен 151 пациент с НБ группы высокого риска, что явля-

Таблица 7

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция особого интереса)

Table 7

EFS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population of special interest)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	77,9 (66,9–85,7)	31	59,5 (47,6–69,5)	34	55,1 (43,1–65,5)	
Пол: Gender:										
мужской male	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	78,0 (62,1–87,9)	19	53,4 (37,0–67,2)	19	53,4 (37,0–67,2)	0,6626
женский female	36 (46,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	8	77,8 (60,4–88,2)	12	66,6 (48,7–79,4)	15	56,7 (38,5–71,4)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	0,0127
1–1,5	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
1,5–5	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	11	76,6 (61,7–86,3)	23	550,8 (35,8–64,0)	25	346,0 (31,2–59,6)	
≥ 5	13 (16,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	61,5 (30,8–81,8)	7	46,2 (19,2–69,6)	8	38,5 (14,1–62,8)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	0,0051
12–18	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
≥ 18	60 (77,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	16	73,3 (60,2–82,7)	30	49,8 (36,7–61,7)	33	44,3 (31,4–56,4)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	69 (89,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	75,4 (63,4–83,9)	28	59,2 (46,6–69,7)	29	57,6 (45,0–68,3)	0,6238
другая локализация other location	8 (10,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	62,5 (22,9–86,1)		33,3 (5,6–65,8)	
отсутствует none	0									
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	37 (48,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	75,7 (58,5–86,5)	19	48,6 (32,0–63,4)	21	42,9 (26,8–58,0)	0,0071
амплифицирован amplified	38 (49,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	7	81,6 (65,2–90,8)	10	73,5 (56,3–84,8)	11	70,3 (52,7–82,4)	
нет данных missing data	2 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	50,0 (0,6–91,0)	2	0,0 (NA–NA)	2	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (5,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0160
2	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	80,0 (20,4–96,9)	2	40,0 (1,1–82,9)	
3	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	70,7 (57,2–80,6)	30	48,1 (34,8–60,2)	32	44,2 (31,1–56,6)	
4S	3 (3,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стадия: Stage: 1–3/4S	19 (24,7)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	94,7 (68,1– 99,2)	2	88,4 (60,8– 97,0)	0,0010
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	17	70,7 (57,2– 80,6)	30	48,1 (34,8– 60,2)	32	44,2 (31,1– 56,6)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy: < 6	0									0,8215
6	70 (90,9)	0	100,0 (100,0– 100,0)	15	78,6 (67,0– 86,5)	29	58,4 (45,9– 68,9)	31	55,2 (42,8– 66,1)	
> 6	7 (9,1)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	71,4 (25,8– 92,0)	2	71,4 (25,8– 92,0)	3	53,6 (13,2– 82,5)	
Хирургическое лечение: Surgery: макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor биопсия/отсутствует biopsy/none	35 (45,5)	0	100,0 (100,0– 100,0)	6	82,9 (65,8– 91,9)	14	59,6 (41,5– 73,8)	15	56,5 (38,4– 71,1)	0,0002
	41 (53,2)	0	100,0 (100,0– 100,0)	10	75,6 (59,4– 86,1)	16	60,8 (44,2– 73,8)	18	55,1 (38,4– 69,0)	
	1 (1,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy: ≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	7	84,4 (70,1– 92,3)	18	59,6 (43,8– 72,4)	20	55,0 (39,2– 68,2)	0,9791
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	10	68,8 (49,7– 81,8)	13	59,2 (40,3– 73,9)	14	55,5 (36,6– 70,8)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy: проводилась conducted	77 (100)	0	100,0 (100,0– 100,0)	17	77,9 (66,9– 85,7)	31	59,5 (47,6– 69,5)	34	55,1 (43,1– 65,5)	NA
не проводилась not conducted	0									
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 77): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 77): CEM	12 (15,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	83,3 (48,2– 95,6)	3	75,0 (40,8– 91,2)	3	75,0 (40,8– 91,2)	0,1264
Treo/Mel	65 (84,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	15	76,9 (64,7– 85,4)	28	56,5 (43,6– 67,6)	31	51,2 (38,2– 62,7)	
Ответ перед высокодозной хи- миотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	85,7 (62,0– 95,2)	7	66,0 (41,6– 82,2)	8	60,0 (35,4– 77,8)	0,4020
ОХЧО VGPR	26 (33,8)	0	100,0 (100,0– 100,0)	5	80,8 (59,8– 91,5)	8	69,2 (47,8– 83,3)	10	61,0 (39,6– 76,9)	
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	9	70,0 (50,3– 83,1)	16	46,4 (28,1– 62,9)	16	46,4 (28,1– 62,9)	
С0 MR	0									
С3 SD	0									
ПЗ PD	0									
неприменимо not applicable	0									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD ПЗ PD	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	77,9 (66,9–85,7)	31	59,5 (47,6–69,5)	34	55,1 (43,1–65,6)	NA
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО CR ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	21 (27,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	85,7 (62,0–95,2)	7	66,0 (41,6–82,2)	8	60,0 (35,4–77,8)	0,7099
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR ЧО PR	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	8	83,0 (68,8–91,1)	15	67,8 (52,4–79,2)	18	60,6 (44,8–73,1)	0,1862
	30 (39,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	70,0 (50,3–83,1)	16	46,4 (28,1–62,9)	16	46,4 (28,1–62,9)	

Таблица 8

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция особого интереса)

Table 8

OS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population of special interest)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	93,4 (84,8–97,2)	13	81,6 (70,3–88,9)	
Пол: Gender:										
мужской male	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	92,6 (78,8–97,6)	8	79,5 (63,1–89,2)	0,2413
женский female	36 (46,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	94,3 (79,0–98,5)	5	83,8 (65,0–93,0)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,1140
1–1,5	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
1,5–5	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	89,2 (76,0–95,4)	11	74,5 (58,5–85,1)	
≥ 5	13 (16,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	83,1 (47,2–95,5)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0519
12–18	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
≥ 18	60 (77,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,6 (80,9–96,4)	13	76,4 (62,7–85,6)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	69 (89,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	92,6 (83,1–96,9)	12	81,3 (69,3–88,9)	0,8361
другая локализация other location	8 (10,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	80,0 (20,4–96,9)	
отсутствует none	0									
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	37 (48,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	97,3 (82,3–99,6)	6	83,0 (65,9–92,0)	< 0,0001
амплифицирован amplified	38 (49,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	91,8 (76,7–97,3)	5	85,1 (67,7–93,6)	
нет данных missing data	2 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	50,0 (0,6–91,0)	2	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (5,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,1175
2	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
3	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,3 (80,3–96,3)	13	75,7 (61,7–85,2)	
4S	3 (3,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
Стадия: Stage:										
1–3/4S	19 (24,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0066
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,3 (80,3–96,3)	13	75,7 (61,7–85,2)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	0									0,2017
6	70 (90,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	94,2 (85,3–97,8)	11	82,8 (71,0–90,1)	
> 6	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	2	66,7 (19,5–90,4)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	35 (45,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	84,2 (66,1–93,1)	0,0123
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	87,6 (72,8–94,6)	7	81,5 (64,8–90,8)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	1 (1,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	93,2 (80,3–97,7)	7	82,4 (66,4–91,3)	0,5151
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	93,6 (76,9–98,4)	6	79,7 (60,2–90,4)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	93,4 (84,8–97,2)	13	81,6 (70,3–88,9)	NA
не проводилась not conducted	0									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 77): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 77):										
CEM	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	91,7 (53,9–98,8)	2	83,3 (48,2–95,6)	0,7460
Treo/Mel	65 (84,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	93,7 (84,1–97,6)	11	80,9 (68,0–89,0)	
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	83,1 (56,1–94,3)	0,2655
ОХЧО VGPR	26 (33,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	92,3 (72,6–98,0)	3	88,5 (68,4–96,1)	
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	89,8 (71,5–96,6)	7	74,2 (53,1–86,9)	
СО MR	0									
СЗ SD	0									
ПЗ PD	0									
неприменимо not applicable	0									
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)		93,4 (84,8–97,2)	13	81,6 (70,3–88,9)	NA
ПЗ PD	0					5				
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	83,1 (56,1–94,3)	0,6392
ОХЧО/ЧО VGPR/PR	56 (72,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,0 (79,7–96,1)	10	81,0 (67,4–89,3)	
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО/ОХЧО CR/VGPR	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	95,7 (83,7–98,9)	6	86,1 (71,6–93,5)	0,1103
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	89,8 (71,5–96,6)	7	74,2 (53,1–86,9)	

ется наибольшей когортой, описанной в российских публикациях и публикациях из Республики Беларусь [18–20]. Преимуществом данного исследования явилось то, что описанная популяция пациентов получала единообразную терапию в рамках модифицированного протокола GPOH NB-2004, широко использовавшегося в России, что обеспечивало преемственность при проведении различных терапевтических элементов между федеральными и региональными клиниками. Несмотря на то, что анализируемая популяция является селективной и не отражает эпидемиологические данные всех пациентов с НБ группы высокого риска на территории

России, тем не менее, поскольку большую часть терапии и этапы высокотехнологической медицинской помощи (хирургическое лечение, высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК, ЛТ) пациенты получали в национальном центре, анализ указанной подгруппы позволяет получить представление об общей характеристике, прогностических факторах и результатах терапии наиболее сложной когорты пациентов с НБ – группы высокого риска – в эру до внедрения в стандартную клиническую практику GD2-направленной ИТ.

Общая характеристика больных в целом совпадает с международными данными, характерными для

Рисунок

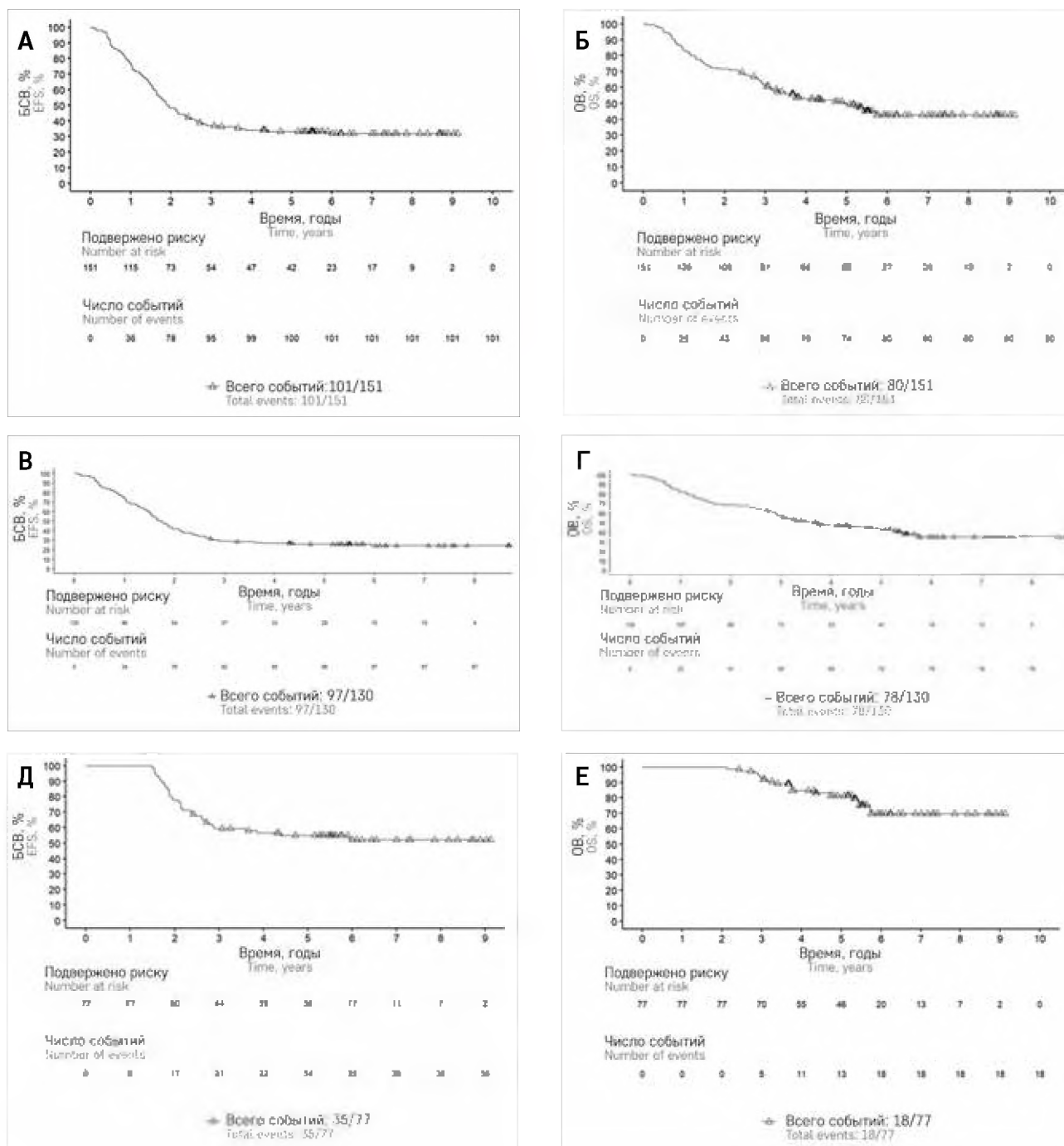
Результаты анализа эффективности проводимой терапии

А – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; Б – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; В – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция пациентов с 4-й стадией заболевания; Г – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция пациентов с 4-й стадией заболевания; Д – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция особого интереса; Е – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция особого интереса

Figure

The results of the analysis of treatment effectiveness

А – EFS calculated from the date of diagnosis. All the patients included in the study; Б – OS calculated from the date of diagnosis. All the patients included in the study; В – EFS calculated from the date of diagnosis. The patient population with stage 4 disease; Г – OS calculated from the date of diagnosis. The patient population with stage 4 disease; Д – EFS calculated from the date of diagnosis. The population of special interest; Е – OS calculated from date of diagnosis. The population of special interest



НБ группы высокого риска, с преобладанием пациентов в возрасте старше 18 месяцев, с 4-й стадией заболевания и выявлением амплификации гена *MYCN* приблизительно у половины участников исследования [10, 11, 21, 22].

Большинство пациентов в нашем исследовании – 113/151 (74,8%) – завершили этап индукционной терапии с медианой 6 курсов ПХТ. Удовлетворительный ответ на индукцию, под которым понимали ПО, ОХЧО и ЧО, был достигнут у 124/151 (82,1%)

пациентов, что сопоставимо с данными оригинального исследования группы GPOH, где доля таких больных составила 89% [21]. При этом число пациентов с ПЗ и летальными исходами на индукции было также сопоставимо (7,3% в нашем исследовании и 9% в ветви стандартной терапии в исследовании проф. F. Berthold, 2020) [21].

Важным элементом локального контроля над первичной опухолью при лечении пациентов с НБ группы высокого риска является хирургическая резекция, при этом в ряде случаев при наличии множественных факторов риска по данным визуализации (Image Defined Risk Factors) выполнение радикального удаления новообразования не представляется возможным и может привести к тяжелым хирургическим осложнениям, не позволяющим в дальнейшем больному продолжить системную терапию, в том числе высокодозную химиотерапию. В настоящее время ведутся дискуссии о влиянии радикальности хирургического лечения на прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска и о времени выполнения операции (инициально, на этапе индукционной терапии или после ее завершения) [23–25].

В нашем исследовании радикальное хирургическое удаление первичной опухоли было возможно выполнить у 60/151 (39,7%) пациентов, при этом доля больных, которым не выполнялось оперативное вмешательство или выполнялась только биопсия, была незначительной (8/151; 5,3%), что меньше, чем в немецком исследовании, где на долю таких больных приходилось около 17% случаев [21]. При этом в нашем исследовании также было показано, что радикальность удаления опухоли при сравнении макроскопически радикальной операции и операции с сохранением макроскопически остаточного компонента не влияла на прогноз [21], но выполнение хирургического вмешательства в любом объеме значительно улучшало выживаемость по сравнению с его отсутствием. Полученные данные подчеркивают важность выполнения резекции первичной опухоли у пациентов с НБ группы высокого риска, однако указывают на то, что при значительных интраоперационных рисках хирургическая бригада может воздержаться от проведения макроскопически полного удаления опухоли, если последнее грозит развитием серьезных осложнений. Необходимо подчеркнуть, что ограничением данного анализа являлись его ретроспективный характер и тот факт, что анализ объема оперативного вмешательства проводился только на основании протоколов хирургического лечения.

Вторым элементом локального контроля в этой подгруппе пациентов является ЛТ. В рамках концепции GPOH ЛТ показана пациентам с наличием метаболически активной остаточной первичной опухоли после завершения этапа индукционной

терапии в суммарной очаговой дозе 36–40 Гр [16]. Европейская группа по лечению нейробластомы (International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma, SIOPEN) и Североамериканская детская онкологическая группа (Children oncology group, COG) проводят ЛТ на предоперационный объем первичной опухоли вне зависимости от радикальности операции и наличия остаточного компонента, используя в большинстве случаев меньшие дозы облучения [26, 27]. В частности, рекомендации группы SIOPEN включают проведение ЛТ в дозе 21 Гр всем пациентам независимо от наличия остаточной опухоли. В нашем исследовании мы адаптировали 2 этих подхода, поскольку четкое следование рекомендациям оригинального немецкого протокола у части пациентов не представлялось возможным из-за малой доступности диагностической сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в России. В случае, если инициальный статус МЙБГ был неизвестен, пациентам предписывалось проведение локальной ЛТ в дозе 21 Гр.

Наши данные демонстрируют необходимость проведения ЛТ и ее влияние на прогноз заболевания, что особо важно в группе пациентов с 4-й стадией. Проведение ЛТ в этой когорте пациентов приводило к увеличению БСВ, в отношении ОВ статистического значения получено не было, однако на ОВ оказывают влияние подходы к терапии рецидивов НБ, которые изменялись за указанный период анализа данных.

Важным элементом мультимодального подхода в терапии НБ группы высокого риска является консолидационная терапия, включающая высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК [16, 17]. Анализ нашей популяции еще раз подчеркнул, что выполнение данной терапевтической опции влияет на прогноз заболевания. Отклонением от оригинального протокола GPOH явилось внедрение нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треоосульфана и мелфалана, которая не только показала выполнимость данного режима и меньшую трансплантационную летальность, но и сопоставимые результаты с группой пациентов, которые получили режим СЕМ [28, 29]. Таким образом, данный подход был внедрен на территории России и нашел свое отражение в клинических рекомендациях [17].

Показатель 5-летней БСВ в описанной нами когорте пациентов составил 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9). Принимая во внимание применявшуюся терапевтическую стратегию, полученные результаты сопоставимы с литературными данными, согласно которым 5-летняя БСВ пациентов, получивших индукционную химиотерапию, консолидацию с миелоаблативной химиотерапией и ауто-ТГСК, ЛТ, составляла около 30% (без применения ИТ) (таблица 9) [10].

Важно отметить, что в нашем исследовании пациенты, полностью завершившие мультимодальную

Таблица 9

Сравнительный анализ выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска (собственные данные и данные литературы)

Table 9

A comparative analysis of survival of patients with high-risk neuroblastoma (our data and literature data)

Источник Source	Протокол терапии Therapy protocol	Число пациентов с 4-й стадией/общее число пациентов, включенных в исследование Number of patients with stage 4/total number of patients included in the study	Период исследования, годы Study period, years	Ответ на индукционный этап терапии Response to induction therapy	БСВ EFS	ОВ OS
Собственные данные Our data	Модифицированный, GPOH NB2004 Modified GPOH NB2004	130/151	2012–2017	124/151 (82,1%) – ПО/ ОХЧО/ЧО 124/151 (82,1%) – CR/ VGPR/PR	3-летняя – 37,0% (95% ДИ 29,3–44,6); 5-летняя – 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) At 3 years: 37.0% (95% CI 29.3–44.6); at 5 years: 33.3% (95% CI 25.9–40.9)	3-летняя 61,5% (95% ДИ 53,2–68,7); 5-летняя – 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) At 3 years: 61.5% (95% CI 53.2–68.7); at 5 years: 49.4% (95% CI 40.9–57.3)
И.В. Пролесковская, 2017 [30] I.V. Proleskovskaya, 2017 [30]	GPOH NB2004m	49/57	2007–2016	Нет данных No data	5-летняя – 40 ± 7% At 5 years: 40 ± 7%	5-летняя – 53 ± 7% At 5 years: 53 ± 7%
А.В. Хижников, А.П. Казанцев, 2017 [31] A.V. Khizhnikov, A.P. Kazantsev, 2017 [31]	Концепция протокола COG The COG protocol concept	27/32	2009–2016	29/32 (90,6%) – ПО/ ОХЧО/ЧО 29/32 (90,6%) – CR/VGPR/PR	2-летняя – 42,1 ± 12,2% (проспективная группа) и 23,1 ± 11,7% (ретроспективная группа) At 2 years: 42.1 ± 12.2% (prospective group) and 23.1 ± 11.7% (retrospective group)	2-летняя – 70,6 ± 11,1% (проспективная группа) и 43,1 ± 14,7% (ретроспективная группа) At 2 years: 70.6 ± 11.1% (prospective group) and 43.1 ± 14.7% (retrospective group)
F. Berthold, 2020 [21]	GPOH NB2004 (стандартная ветвь индукции) GPOH NB2004 (standard induction arm)	194/211 (4-я стадия > 1 года) 194/211 (stage 4 > 1 year)	2004–2016	175/196 (89,2%) – ПО/ОХЧО/ЧО 175/196 (89,2%) – CR/VGPR/PR	3-летняя – 32%; 5-летняя – 25% At 3 years: 32%; at 5 years: 25%	3-летняя – 48%; 5-летняя – 36% At 3 years: 48%; at 5 years: 36%
D. Valteau-Couanet, 2014 [32]	NB97 (7 курсов индукционной терапии и кондиционирование бусульфана/мелфалан) NB97 (7 cycles of induction therapy and busulfan/melphalan conditioning)	47/47	1998–1999	21/47 (65,6%) – ПО 21/47 (65,6%) – CR	4-летняя – 36%; 8-летняя – 34% At 4 years: 36%; at 8 years: 34%	4-летняя – 51%; 8-летняя – 34% At 4 years: 51%; at 8 years: 34%

терапию с ауто-ТГСК и постконсолидацией изотретиноном, демонстрировали более высокие показатели 5-летней БСВ – 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5).

Прорывом в лечении пациентов с НБ группы высокого риска стала разработка анти-GD2-МАТ [13]. Добавление в схему постконсолидации анти-GD2-МАТ обеспечивает более высокую эффективность терапии, снижая риск развития рецидива заболевания у пациентов, достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию [33, 34]. В исследовании HR-NBL1/SIOPEN, изучавшем показатели ОВ и БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, получавших и не получавших ИТ динутуксимабом бета, 5-летняя БСВ составила 57% (95% ДИ 51–62) и 42% (95% ДИ 38–47) соответственно [9]. Тем не менее указанные

показатели эффективности нельзя признать удовлетворительными, сохраняется потребность в разработке более эффективных схем терапии НБ группы высокого риска. Принимая во внимание, что одним из факторов, очевидно влияющих на БСВ и ОВ пациентов с НБ высокого риска, является ответ на индукционную терапию, представляется целесообразным изучение эффективности назначения ИТ на более ранних этапах [5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей статье результаты лечения пациентов с НБ группы высокого риска в целом соответствуют данным оригинального прото-

кола GPOH NB2004, что, с одной стороны, подчеркивает выполнимость данного протокола в условиях России, с другой стороны, внесенные изменения в протокол терапии, включая подходы к высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, продемонстрировали свою эффективность, а также возможность совместного ведения пациентов с региональными клиниками. В то же время показатели 5-летней БСВ и ОВ, представленные в статье, не превышают 50%, что требует разработки и внедрения новых методов лечения, таких как ИТ, как на этапе постконсолидации, так и на индукционном этапе терапии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают большую благодарность коллегам из региональных специализированных детских онкологических отделений и центров, принимавших участие в совместном ведении пациентов, а также сотрудникам компании BIOCAD Ю.А. Севастьяновой и И.В. Курышеву за помощь в проведении статистической обработки данных.

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>
 Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
 Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
 Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>
 Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>
 Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 Roshchin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
 Zemtsova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-9183>
 Drui A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>
 Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 Sukhov M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4412-3056>
 Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
 Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
 Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
 Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
 Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
 Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
 Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
 Fomin D.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7316-3519>
 Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1632-4822>
 Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Goodman M.S., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. (eds.). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub; 1999.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 985–93.
- Tolbert V.P., Matthay K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 195–209.
- Huang M., Weiss W.A. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3 (10): a014415.
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., et al. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer* 2019; 112: 66–79.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21 (2): 141–56. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156
- 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.
- Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 225–56.
- Ladenstein R., Potschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309.
- 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.
- Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6 (9): 649–58.
- Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (4): 47–59.
- Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 173–88.

- DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188
14. Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Субора А.Ю. и др. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (4): 33–9.
 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. Hämatologie GfPOu. NB2004 High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma; 2007.
 17. Клинические рекомендации. Нейробластома у детей. М.; 2020.
 18. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (4): 11–20.
 19. Пролесковская И.В., Кочубинский Д.В., Волочник Е.В., Алейникова О.В. Нейробластома у детей Республики Беларусь (заболеваемость, диагностика, результаты лечения): 20-летний опыт. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017; 3 (3): 308–17.
 20. Казанцев А.П. Современная рациональная тактика лечения нейrogenных опухолей у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2016. С. 185.
 21. 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.
 22. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14.
 23. Yang X., Chen J., Wang N., Liu Z., Li F., Zhou J., et al. Impact of extent of resection on survival in high-risk neuroblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2019; 54 (7): 1487–94.
 24. Von Schweinitz D., Hero B., Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12 (6): 402–9.
 25. Salim A., Mullassery D., Pizer B., McDowell H.P., Losty P.D.. Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (7): 1254–60.
 26. Liu K.X., Naranjo A., Zhang F.F., DuBois S.G., Braunstein S.E., Voss S.D., et al. Prospective Evaluation of Radiation Dose Escalation in Patients With High-Risk Neuroblastoma and Gross Residual Disease After Surgery: A Report From the Children's Oncology Group ANBL0532 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (24): 2741–52.
 27. High Risk Neuroblastoma Study 1.8 of SIOP-Europe (SIOPEN) [Electronic resource] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>. (accessed 14.04.2023).
 28. Shamanskaya T., Kachanov D., Hachatryan L., Khismatullina R., Moiseenko R., Teleshova M., et al. Results of high-dose treosulfan-containing regimen in patients with High-risk neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research*. Online meeting. P281.2021.
 29. Khismatullina R., Maschan M., Balashov D., Skvortsova J., Shashel'eva D., Novichkova G., et al. Retrospective comparison of treosulphan/melphalan versus carboplatin/etoposide/melphalan as preparative regimen for autologous transplantation in pediatric neuroblastoma. 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22–25 March 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Issue S1: S308.
 30. Пролесковская И.В., Назарук С.И., Конопля Н.Е. Локальный контроль для пациентов с нейробластомой группы высокого риска: в рамках протокола NB2004М (Республика Беларусь). *Онкологический журнал* 2017; 11 (42): 21–7.
 31. Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедия* 2017; 4 (2): 131–40.
 32. Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., et al. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 977–81.
 33. Desai A.V., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., et al. Outcomes Following GD2-Directed Postconsolidation Therapy for Neuroblastoma After Cessation of Random Assignment on ANBL0032: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2022; 40 (35): 4107–18.
 34. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., et al. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (8): 2179–89.