DOI 10.34883/PI.2021.9.4.019
УДК 616.831-006.487-08:614.8.026.1](476)

Пролесковская И.В.¹, Конопля Н.Е.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Proleskovskaya I.¹, Konoplya N.²

¹ Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Результаты лечения нейробластомы промежуточной группы риска в Республике Беларусь

Treatment Results of Intermediate Risk Group Neuroblastoma in the Republic of Belarus

Резюме

Введение. Проводимые ведущими исследовательскими группами исследования привели к значительному улучшению результатов лечения пациентов с нейробластомой. Эти подходы направлены на снижение интенсивности лечения для пациентов низкой и промежуточной группы риска с целью уменьшения токсичности проводимой терапии без потери ее эффективности.

Материалы и методы. В группу промежуточного риска включено 25 пациентов (13,2%), из них 11 (44%) мальчиков, 14 (56%) девочек. Медиана возраста пациентов составила 0,88 года (от 4 дней до 7,22 года), при этом 56% детей (143 пациента) были в возрасте до 1 года. Все пациенты получали лечение по протоколу NB2004m.

Результаты. 2-я стадия заболевания диагностирована у 1 пациента (4%), 3-я стадия – у 14 (56%) и 4-я стадия – у 10 (40%).

Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) 12-летняя выживаемость всех пациентов группы промежуточного риска составила 80±8%. При оценке ответа на индукционную терапию установлено, что полный и очень хороший частичный ответ имели 9 (36%) пациентов, частичный ответ и стабилизацию процесса – 12 (60%), прогрессирование – 1 (4%). Отмечается тенденция к снижению БСВ пациентов с 4-й стадией заболевания по сравнению с пациентами, имеющими локальные стадии (70% vs 87%), но статистической достоверности различий не выявлено ($p=0,2721$). Таким образом, расширение группы промежуточного риска за счет включения в нее пациентов в возрасте до 1 года без MYCN-амплификации (концепция протокола) и отказ от проведения у этих пациентов высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не привели к снижению БСВ у этой категории пациентов. БСВ пациентов данной группы риска достоверно улучшалась при выполнении операции в объеме R0/R1 (100% vs 86%, $p<0,001$). Ни стадия заболевания, ни плоидность опухолевых клеток для этой группы риска не влияли на БСВ.

Заключение. Группа пациентов с нейробластомой промежуточного риска – самая малочисленная – 13,2%, она имеет довольно высокий уровень ОВ, БСВ (80±8%). Перевод пациентов

с 4-й стадией до 1 года без MYCN-амплификации в эту группу и отказ от проведения у них ауто-ТГСК не привели к ухудшению выживаемости. Основная причина смерти пациентов данной группы связана с токсичностью проводимой терапии, что требует увеличения темпов диагностики и улучшения качества сопроводительной терапии. На БСВ пациентов промежуточной группы риска оказывал влияние только объем оперативного вмешательства, так как операция, выполненная в объеме R0/R1, достоверно улучшала БСВ.

Ключевые слова: нейробластома, дети, промежуточная группа риска.

Abstract

Background. Research conducted by leading research groups has led to significant improvements in treatment outcomes for patients with neuroblastoma. These approaches are aimed at reducing the intensity of treatment for patients with low and intermediate risk groups in order to reduce the toxicity of the therapy without losing its effectiveness.

Materials and methods. The intermediate risk group included 25 patients, 13.2%. Of these, 11 boys (44%), 14 girls (56%). Age from 4 days to 7.22 years, median age 0.88 years. Children under 1 year – 14 patients (56%). The NB2004m protocol was used to treat patients.

Results. The overall and event-free 12-year survival rate of patients from the intermediate risk group was $80 \pm 8\%$. The distribution according to the stages of the disease was obtained as follows: Stage 2 – 1 (4%) Stage 3 – 14 (56%), Stage 4 – 10 (40%). When assessing the response to induction therapy for the entire group, the following data were obtained: complete and very good partial response – 9 (36%), partial response and process stabilization – 12 (60%), progression 1 (4%). There is a tendency to a decrease in EFS at stage 4 of the disease versus local (70% v.s 87%) stages, however, there is no statistical significance of differences, $p = 0.2721$. Thus, the expansion of the intermediate risk group by including patients under 1 year of age without MYC-N amplification (protocol concept) and refusal to perform high-dose PCT with bone marrow autotransplantation in these patients did not lead to a decrease in EFS in this categories of patients. EFS of patients in this risk group significantly improved during the operation in the amount of R0 / R1 (100% v.s 86%, $p < 0.001$) Neither the stage of the disease nor the ploidy of tumor cells for this risk group affected the EFS.

Conclusion. The group of patients with intermediate-risk neuroblastoma is the smallest, 13.2%; it has a rather high OS level, EFS 80%. Transfer of patients with stage 4 to 1 year, without MYC-N-amplification, to this group and refusal to perform auto HSCT in them did not lead to a deterioration in survival. The main cause of death in this case is death associated with the toxicity of the therapy, which requires improvement the pace of diagnosis and the quality of accompanying therapy. The EFS of patients of the intermediate risk group was influenced only by the volume of the performed surgical intervention, so the operation in the amount of R0 / R1, significantly improved the EFS.

Keywords: neuroblastoma, children, intermediate risk group.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома характеризуется широким спектром клинического поведения [1, 2]. Классификация нейробластомы на группы риска основывается на определенных клинических и молекулярно-генетических параметрах [3] и определяет выбор терапии. Проводимые ведущими группами по изучению нейробластомы исследования привели к значительному улучшению результатов лечения [4]. Эти подходы направлены на интенсификацию лечения для пациентов группы высокого риска [5–8] с целью улучшения показателей ОБ и БСВ. В то же время последовательно снижается интенсивность терапии пациентов низкой

и промежуточной группы риска с целью уменьшения токсичности без потери ее эффективности [9, 10]. Так, до 2008 г. пациенты в возрасте до 1 года с 4-й стадией заболевания получали лечение в нашей стране согласно концепции протокола EINS, подразумевавшего использование высокодозной ПХТ с поддержкой аутологичной периферической стволовой клеткой в качестве консолидирующей терапии. С 2008 г., когда стал использоваться протокол NB2004m, эти пациенты стали получать лечение как группа промежуточного риска. Анализ результатов представляется актуальной проблемой для дальнейшей оптимизации терапии пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 189 протокольных и наблюдаемых пациентов с впервые установленным диагнозом «нейробластома» в период с 2008 по 2017 г., получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (далее – Центр). Диагноз устанавливали согласно существующим международным критериям. Для стадирования использовалась модифицированная система INSS [6].

Критерии отнесения в группу промежуточного риска:

- стадия 2/3: возраст пациента 0–18 лет, отсутствие амплификации гена MYCN, наличие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3: возраст пациента 2–18 лет, отсутствие амплификации гена MYCN;
- стадия 4: возраст пациента менее 1 года, отсутствие амплификации гена MYCN [11].

В группу промежуточного риска отнесены 25 пациентов (13,2%), из них 11 (44%) мальчиков, 14 (56%) девочек. Медиана возраста составила 0,88 года (от 4 дней до 7,22 года), при этом детей в возрасте до 1 года было 14 (56%). Для лечения пациентов использовался протокол NB2004m, который включал 6 блоков интенсивной ПХТ, операцию, при необходимости лучевую терапию, поддерживающую химиотерапию и дифференцировочную терапию роаккутаном. Медиана наблюдения составила 6,98 года.

Оценивалось влияние на прогноз заболевания таких клинических, биологических и терапевтических факторов, как стадия заболевания, плоидность опухолевых клеток, объем выполненного хирургического вмешательства.

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу промежуточного риска включено 25 детей, что составило 13,2% от всех пациентов с нейробластомой за исследуемый период, из них со 2-й стадией – 1 человек (4%), с 3-й стадией – 14 (56%) и 4-й – 10 (40%). Общая и бессобытийная 12-летняя выживаемость всей группы

пациентов составила $80 \pm 8\%$. На ранее используемых протоколах лечения в нашей стране БСВ таких пациентов составляла $63 \pm 20\%$ [12].

Характеристика событий в группе наблюдения: 4 смертельных исхода и 1 прогрессирование заболевания. Из этих смертельных исходов 2 пациента (1 в возрасте 4 дней, другой – 3 месяцев) поступили в крайне тяжелом состоянии с выраженным компартмент-синдромом, обусловленным гепатомегалией и ставшим причиной синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Этим пациентам была начата ПХТ (блок № 4), провести которую в полном объеме не удалось из-за тяжести состояния. Затем на фоне цитопенического синдрома и прогрессирующей СПОН присоединились бактериальные осложнения, приведшие к смерти. 2 других пациента (в возрасте 11 месяцев и 2,5 года) получили 4 и 5 блоков индукционной терапии соответственно, имели частичный ответ на терапию. Но на фоне цитопенического синдрома произошло присоединение тяжелой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Несмотря на применение специфической терапии, направленной на лечение ЦМВ-инфекции (ганцикловир внутривенно), у обоих пациентов развилась тяжелая ЦМВ-пневмония, приведшая к вторичному фиброзу легких и смерти.

Прогрессия заболевания была у 1 пациента с делецией 1p. Он получил 2 курса индукционной терапии, после усиления терапии развился цитопенический синдром IV степени, который и послужил причиной летального исхода.

При оценке ответа на индукционную терапию у пациентов всей группы промежуточного риска установлено, что полный и очень хороший частичный ответ имели 9 детей (42,9%), частичный ответ и стабилизацию процесса – 11 (52,4%), прогрессирование – 1 (4,7%) (у 4 пациентов ответ не оценивался, так как они погибли до окончания индукции).

Выявлено, что у пациентов с 4-й стадией заболевания отмечается тенденция к снижению выживаемости ($p=0,2721$) (рис. 1).

Таким образом, расширение группы промежуточного риска за счет включения в нее пациентов в возрасте до 1 года без MYCN-амплификации (концепция протокола) и отказ от проведения у этих пациентов высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК не привели к снижению БСВ этой категории пациентов.

Анализ событий при лечении пациентов группы промежуточного риска показал, что ранняя смертность достоверно чаще регистрировалась у пациентов с 4-й стадией заболевания (см. таблицу). У детей с локальными стадиями заболевания достоверно чаще регистрировалась полная ремиссия по основному заболеванию к моменту завершения терапии ($p=0,023$).

Цитогенетические изменения в опухолевой ткани были выявлены у 7 пациентов: у 4 (16%) – делеция 1p, у 3 (12%) – абберации 17q. У 19 пациентов была оценена ploидность опухолевых клеток. Из них у 14 (73,7%) детей ploидность опухолевых клеток была кратной 2n, у 5 (26,35%) – кратной 3n. Учитывая незначительное количество генетических событий и малочисленность группы, мы оценили взаимосвязь БСВ пациентов и ploидности их опухолевых клеток. БСВ у пациентов с ploидностью опухолевых клеток, кратной 2n, составила $86 \pm 9\%$, а кратной 3n – 100% ($p=0,389$).

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов группы промежуточного риска в зависимости от стадии заболевания

Fig. 1. Event free survival of patients at intermediate risk depending on the stage of the disease

События в группе промежуточного риска в зависимости от стадии заболевания

Events in the intermediate risk group depending on the stage of the disease

События / Events	2-я, 3-я стадии Stage 2, 3		4-я стадия Stage 4		p
	n	%	n	%	
Всего / All	15	100,0	10	100	–
Ранние смерти / Early deaths	0	0,0	3	30	0,0237
Не ответившие / Nonresponders	0	0,0	0	0	–
Полная ремиссия / Complete remission	15	100,0	7	70	0,0237
Смерть в ремиссии / Death in remission	1	6,7	0	0	0,4047
Вторичные опухоли / Secondary tumors	0	0,0	0	0	–
Рецидивы/прогрессия / Relapses/progression	1	6,7	0	0	0,4047
Потеря из-под наблюдения / Lost of follow up	0	0,0	0	0	–
Без событий / Without event	13	86,7	7	70	0,3074

Оценка влияния на БСВ пациентов группы промежуточного риска объема хирургического вмешательства показала, что БСВ достоверно улучшалась у пациентов, которым операция была выполнена в объеме R0/R1 (рис. 2). Ни стадия заболевания, ни плоидность опухолевых клеток у пациентов этой группы риска не влияли на БСВ.

Согласно современным подходам ведущих исследовательских групп по изучению нейробластомы к группе промежуточного риска относятся пациенты с опухолями L2, которые не имеют амплификации MYCN, но являются либо гистологически, либо генетически неблагоприятными (либо недифференцированными, либо с наличием аберрации 11q), с заболеванием стадии М у пациентов в возрасте до 18 месяцев и стадией MS с неблагоприятной биологией. Обычно этих пациентов лечат курсами химиотерапии от 2 до 8, в зависимости от ответа на лечение. Эта химиотерапия может проводиться в амбулаторных условиях и требует меньших доз, чем та, которая назначается пациентам из группы высокого риска. По возможности показана операция по удалению первичной опухоли, но, как и у пациентов с низким уровнем риска, полная резекция не обязательна [13–16]. Однако пациенты старше 18 месяцев с опухолями L2, которые невозможно удалить, имеют более низкую общую выживаемость, поэтому рекомендуется более интенсивная терапия, включая лучевую терапию для местного контроля [14–17].

Недавно завершилось исследование 3-й фазы группы COG с использованием биологических характеристик опухоли для определения продолжительности лечения пациентов с нейробластомой среднего

Рис. 2. БСВ в группе промежуточного риска в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

Fig. 2. EFS in the intermediate risk group depending on the volume of surgical intervention performed

риска (ANBL0531). Назначение терапии основывалось на возрасте на момент постановки диагноза, стадии INSS, гистологии, статусе MYCN, ДНК плоидности и потере гетерозиготности (LOH) на 1p36 и/или 11q23. Пациенты прошли 2–8 курсов химиотерапии с хирургическим вмешательством или без него, и конечной точкой лечения для пациентов с локализованным заболеванием были частичный ответ, более чем 50% уменьшение размера первичной опухоли и дальнейшее уменьшение объема терапии. 3-летняя БСВ и ОВ всех пациентов составила 83 и 95% соответственно, что показало возможность дополнительного снижения объема терапии для многих пациентов с нейробластомой промежуточного риска. Было продемонстрировано, что достижение частичного ответа по основному заболеванию достаточно для прекращения терапии в большинстве случаев. Показано, что для пациентов с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли результаты лечения хуже; вероятно, для них нельзя уменьшать объем терапии [18].

В целом имеется тенденция, направленная на оптимизацию терапии пациентов с нейробластомой, основанная на изучении биологических характеристик и генетического профиля опухоли, ответа на проводимую терапию, целью которой являются минимизация токсических эффектов лечения и обеспечение оптимального качества жизни вылеченных пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. Группа пациентов с нейробластомой промежуточного риска – самая малочисленная (13,2%), она имеет довольно высокий уровень ОВ, БСВ (80%), что даже немного превышает результаты группы GPOH на протоколе NB2004 (69%) [19].
2. Перевод пациентов с 4-й стадией до 1 года без MYCN-амплификации в эту группу и отказ от проведения у них ауто-ТГСК не привели к ухудшению выживаемости.
3. Основная причина смерти в данной группе связана с токсичностью проводимой терапии, что требует увеличения темпов диагностики и улучшения качества сопроводительной терапии.
4. На БСВ пациентов промежуточной группы риска оказывал влияние только объем выполненного оперативного вмешательства, так как операция в объеме R0/R1 достоверно улучшала БСВ. Не оказывали влияние на БСВ ни стадия заболевания, ни плоидность опухолевых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Irwin M.S., Park J.R. (2015) Neuroblastoma: Paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am.*, vol. 62, pp. 225–256. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.015
2. Bagatell R., Cohn S.L. (2016) Genetic discoveries and treatment advances in neuroblastoma. *Curr Opin Pediatr.*, vol. 28, pp. 19–25. doi: 10.1097/MOP.00000000000002963
3. Cohn S.L., Pearson A.D. (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol.*, vol. 27, pp. 289–297. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785

4. Pinto N.R., Applebaum M.A. (2015) Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol.*, vol. 33, pp. 3008–3017. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648
5. Kreissman S.G., Seeger R.C. (2013) Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, vol. 14, pp. 999–1008. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7
6. Park J.R., Kreissman S.G. (2016) A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol.*, vol. 34. doi: 10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA3
7. Ladenstein R., Potschger U. (2017) 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.*, vol. 18, pp. 500–514. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0
8. Yu A.L., Gilman A.L. (2010) Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 1324–1334. doi: 10.1056/NEJMoa0911123
9. Strother D.R., London W.B. (2012) Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: Results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*, 30:1842–1848. doi: 10.1200/JCO.2011.37.9990
10. Baker D.L., Schmidt M.L. (2010) Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 1313–1323. doi: 10.1056/NEJMoa1001527
11. Berthold F. (2004) *NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator*. Available at: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed 12.12.2019).
12. Proleskovskaya I.V., Savich T.V., Marejko Yu.E., Savva N.N., Alejnikova O.V. (2009) Results of neuroblastoma treatment in children in the Republic of Belarus. *Voprosy onkologii*, vol. 55, no 2, pp. 215–220. ISSN 0507-3758
13. De Bernardi B., Mosseri V. (2008) Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer*, vol. 99, pp. 1027–1033. doi:10.1038/sj.bjc.6604640
14. Baker D.L., Schmidt M.L. (2010) Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 1313–1323 [PubMed: 20879880].
15. Defferrari R., Mazzocco K. (2015) Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification. *Br J Cancer*, vol. 112, pp. 290–295 [PubMed: 25356804].
16. Kohler J.A., Rubie H. (2013) Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer*, vol. 49, pp. 3671–3679 [PubMed: 23907002].
17. Marachelian A., Shimada H. (2012) The significance of serial histopathology in a residual mass for outcome of intermediate risk stage 3 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 58, pp. 675–681 [PubMed: 22493777].
18. Clare J. Twist, Mary Lou Schmidt (2019) Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group Study ANBL0531 *J Clin Oncol.*, vol. 37, pp. 3243–3255. doi: 10.1200/JCO.19.00919
19. Andre Oberthuer, Dilafruz Juraeva (2015) Revised Risk Estimation and Treatment Stratification of Low- and Intermediate-Risk Neuroblastoma Patients by Integrating Clinical and Molecular Prognostic Markers. *Clin Cancer Res.*, vol. 21 (8), pp. 1904–1915. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0817

Подана/Submitted: 19.09.2021

Принята/Accepted: 12.10.2021

Контакты/Contacts: proleskai@mail.ru