

UDK 616-006.487-053.2:615.277.3

BOLALARDA NEYROBLASTOMANING KIMYOTERAPIYAGA SEZUVCHANLIGI VA DORI VOSITALARIGA REZISTENTLIGI: ZAMONAVIY BIOMARKERLAR HAMDA MULTIPARAMETRIK PROGNOZLASH ISTIQBOLLARI

Sabirov Djaxongir Ruziyevich - DSc., Toshkent Davlat tibbiyot universiteti kafedrası professori, Milliy tibbiyot markazi direktorining o'rinbosari. e-mail: gocjahongir@gmail.com;
Parpiyev Bekzod Ulug'bek o'g'li - Bolalar milliy tibbiyot markazi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va klinik immunologiyasi bo'limi shifokor-onkologi, tayanch doktoranti

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. Bolalarda neyroblastomaning kimyoterapiyaga sezuvchanligi va dori vositalariga rezistentligini baholashda qo'llaniladigan klinik, morfologik, immunogistokimyoviy, molekulyar va dinamik biomarkerlarning daliliy qiymatini tahlil qilish hamda multiparametrik prognozlash imkoniyatlarini baholash.

Materiallar va usullar. INRG/COG stratifikatsiyasi, INRC mezonlari, MIBG tekshiruvi, suyak ko'migi va minimal qoldiq kasallik monitoringi, MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk retseptorlari, hujayraviiy plastiklik holatlari, ctDNA, radiomika va raqamli patologiyaga oid klinik hamda molekulyar tadqiqotlar tahlil qilindi.

Xulosa. Alohida olingan biror biomarker individual terapevtik javobni yetarli aniqlikda bashorat qila olmaydi. Erta anatomik regressiya ham rezistent qoldiq klonlarning to'liq yo'qolganini anglatmaydi. Shu sababli klinik xavf darajasi, o'sma to'qimasining biologik xususiyatlari va davolash jarayonidagi javob dinamikasini birlashtiruvchi, izohlanadigan hamda bosqichma-bosqich validatsiya qilinadigan multiparametrik model eng maqbul yondashuv hisoblanadi.

Kalit so'zlar: neyroblastoma, kimyoterapiyaga sezuvchanlik, kimyorezistentlik, MYCN, minimal qoldiq kasallik, multiparametrik prognozlash.

Аннотация. Цель исследования. Проанализировать доказательную ценность клинических, морфологических, иммуногистохимических, молекулярных и динамических биомаркеров, используемых для оценки чувствительности и резистентности нейробластомы к химиотерапии у детей, а также оценить возможности мультипараметрического прогнозирования.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и молекулярные исследования, посвященные стратификации INRG/COG, критериям INRC, MIBG, исследованию костного мозга и мониторингу минимальной остаточной болезни, а также MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk-рецепторам, состояниям клеточной пластичности, ctDNA, радиомике и цифровой патологии.

Заключение. Ни один отдельно взятый биомаркер не обеспечивает достаточной точности индивидуального прогнозирования терапевтического ответа. Ранняя анатомическая регрессия также не свидетельствует о полном устранении резистентных остаточных клонов. Наиболее обоснованным подходом является интерпретируемая и поэтапно валидируемая мультипараметрическая модель, объединяющая исходный клинический риск, биологические характеристики опухолевой ткани и динамику ответа на проводимое лечение.

Ключевые слова: нейробластома, чувствительность к химиотерапии, химиорезистентность, MYCN, минимальная остаточная болезнь, мультипараметрическое прогнозирование.

Abstract. Purpose of the study. To analyze the evidentiary value of clinical, morphological, immunohistochemical, molecular and dynamic biomarkers used to assess

chemotherapy sensitivity and resistance in pediatric neuroblastoma and to evaluate the prospects for multiparametric prediction.

Materials and methods. Clinical and molecular studies concerning INRG/COG stratification, INRC criteria, MIBG imaging, bone marrow and minimal residual disease monitoring, MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk receptors, cellular plasticity states, ctDNA, radiomics and digital pathology were analyzed.

Conclusion. No single biomarker provides sufficient accuracy for predicting an individual therapeutic response. Early anatomical regression does not necessarily indicate the complete eradication of resistant residual clones. The most appropriate approach is an interpretable and progressively validated multiparametric model combining baseline clinical risk, tumor tissue biology and longitudinal treatment-response dynamics.

Keywords: neuroblastoma, chemotherapy sensitivity, chemoresistance, MYCN, minimal residual disease, multiparametric prediction.

Kirish. Neyroblastoma rivojlanayotgan simpatik nerv tizimi hujayralaridan kelib chiqadigan embrional o'sma bo'lib, klinik xulq-atvorining keskin geterogenligi bilan ajralib turadi. Ayrim kichik yoshdagi bemorlarda o'sma spontan regressiya yoki yetilish yo'nalishiga o'tishi mumkin, yuqori xavfli shakllarda esa erta metastazlanish, intensiv davolashga yetarli bo'lmagan javob va qaytalanish kuzatiladi. Shu sababli neyroblastoma pediatrik aniq (precision) onkologiyaning model kasalliklaridan biri hisoblanadi [10,11].

Xalqaro amaliyotda dastlabki qarorlar yosh, INRGSS bosqichi, morfologik toifa, MYCN holati, ploidlilik va segmentar xromosoma aberratsiyalarini birlashtiruvchi xavf stratifikatsiyasiga asoslanadi. COG klassifikatorining yangilanishi biologik ko'rsatkichlar an'anaviy anatomik bosqichdan tashqari mustaqil axborot berishini tasdiqladi [8]. Biroq xavf guruhi individual o'smaning aynan induksion kimyoterapiyaga qanday javob berishini to'liq tushuntirmaydi: bir xil toifadagi bemorlarda yumshoq to'qima komponentining regressiyasi, skelet metastazlarining tozalanishi va suyak ko'migidagi qoldiq kasallik dinamikasi turlicha bo'lishi mumkin.

Muammoga statik emas, vaqt bo'yicha yangilanadigan tizim sifatida yondashish zarur. Boshlang'ich genomik drayverlar o'smaning biologik yo'nalishini belgilaydi, davolash esa sezgir hujayralarni yo'q qilish bilan birga rezistent subklonlar va qayta dasturlangan hujayra holatlarini saralaydi. Demak, kimyosezuvchanlik "javob bor yoki yo'q" degan bir martalik belgi emas; u o'sma massasi, funksional faollik, suyak ko'migi, MRD va klonal evolyutsiyaning o'zaro mos yoki nomos dinamikasidir.

Maqsad. Bolalarda neyroblastomaning kimyoterapiyaga sezuvchanligi va rezistentligini bashorat qilishda qo'llanilayotgan klinik, morfologik, immunogistokimyoviy, molekulyar-genetik va dinamik ko'rsatkichlarni qiyosiy tahlil qilish, ularning cheklovlarini aniqlash hamda milliy klinik amaliyotga mos multiparametrik modelning ilmiy asoslarini shakllantirish.

Material va usullar. Sharh state-of-the-art analitik yondashuvda bajarildi. PubMed/MEDLINE, Scopus va Web of Science bazalarida 2008-yildan 2026-yil iyunigacha chop etilgan xalqaro konsensuslar, randomizatsiyalangan va prospektiv klinik tadqiqotlar, "tashxis-retsitiv" juft namunalari, single-cell/multi-omics, suyuq biopsiya, radiomika hamda prognostik modellar bo'yicha ishlar tanlandi; tarixiy ahamiyatga ega klassik manbalar ham saqlandi. Qidiruvda "neuroblastoma", "chemoresistance", "MYCN", "ALK", "minimal residual disease", "ctDNA", "single-cell", "radiomics", "response criteria" va "prediction model" atamaları turli

kombinatsiyalarda qo'llanildi. Dalillar analitik ishonchlilik, prognoz bilan bog'liqlik, davolash ta'sirini bashorat qilish qobiliyati va klinik qo'llashga tayyorlik mezonlari bo'yicha baholandi.

Natijalar va muhokama

1.Xavf stratifikatsiyasi va davolashga javobni xalqaro baholash. INRG tizimi jarrohlikdan keyingi bosqichga qaram yondashuvni davolash boshlanishidan oldin aniqlanadigan INRGSS va image-defined risk factors bilan almashtirdi [11]. COG klassifikatori esa segmentar xromosoma o'zgarishlarini qo'shib, bir xil klinik bosqichdagi o'smalar biologik jihatdan bir xil emasligini ko'rsatdi [8]. Ushbu tizimlar umumiy xavfni ishonchli ajratadi, biroq alohida bemorda aynan qaysi o'sma kompartimenti davolashga kech javob berishini yoki molekulyar qoldiq kasallik saqlanishini oldindan aniq ayta olmaydi.

2017-yilda qayta ko'rib chiqilgan INRC birlamchi va yumshoq to'qima o'choqlari, skelet metastazlari hamda suyak ko'migi javobini yagona tizimga birlashtirdi [12]. KT va MRT anatomik regressiya hamda operabellikni baholaydi, ammo nekroz, fibroz yoki ganglionevromatoz yetilish tufayli qoldiq massa faol o'smaga teng bo'lmasligi mumkin. MIBG-avid o'smalarda yarim miqdoriy Curie/SIOPEN yondashuvlari skelet yuklamasi dinamikasini o'lchaydi; MIBG-avidlik bo'lmaganda FDG-PET qo'shimcha ahamiyat kasb etadi.

Suyak ko'migi neyroblastoma uchun alohida biologik kompartmentdir. Ikki tomonlama aspirat va trepanobiopsiya morfologik baholashning asosi bo'lib qoladi, biroq o'choqli infiltratsiya namuna olish (sampling) xatosini keltirib chiqaradi. Immunotsitologiya va RT-qPCR MRDni morfologik chegaradan past darajada aniqlashi mumkin, ammo laboratoriyalararo standart, chegaraviy qiymat va terapiyani o'zgartiruvchi ishonchli klinik harakat chegarasi (action threshold) hali to'liq shakllanmagan.

2. Molekulyar va immunogistokimyoviy determinantlar. MYCN amplifikatsiyasi neyroblastomaning eng qayta-qayta tasdiqlangan noxush biomarkeridir. Biroq MYCNni birlamchi kimyorezistentlikning bevosita sinonimi sifatida qabul qilish noto'g'ri: yuqori proliferativ o'sma induksiya boshida tez kichrayishi, shu bilan birga minimal rezistent klon saqlanib qolishi mumkin. Keng genomik tadqiqotlar mutatsion yuklama nisbatan past bo'lsa ham, xromotripsis, kopiya soni o'zgarishlari va telomerlarni saqlash mexanizmlari kuchli klinik fenotip yaratishini ko'rsatdi [1]. Shu sababli markerning prognostik qiymati uning ma'lum preparatga javobni prediktiv baholash qobiliyatidan ajratilishi kerak.

ALK neyroblastomadagi eng farmakologik nishonlanadigan drayverlardan biridir. Germinal va somatik faollashtiruvchi variantlar o'sma patogeneziidagi sababiy rolni tasdiqlagan. Shunga qaramay, turli ALK mutatsiyalari ingibitorlarga bir xil sezgir emas, retsidiivda esa RAS-MAPK yo'li bilan bog'liq yangi o'zgarishlar boyib boradi [5]. Demak, tashxis paytidagi bitta molekulyar test butun kasallik davri uchun yetarli emas; refrakterlik yoki retsidiivda to'qima yoki ctDNA orqali qayta profilash zarur.

TP53 mutatsiyasi birlamchi neyroblastomada kam uchraydi, ammo qaytalangan kasallikda p53/MDM2/p14ARF o'qining buzilishi ancha ko'p kuzatiladi. BCL-2 oilasi esa DNK shikastlanishi apoptoz bilan yakunlanadimi yoki hujayra yashab qoladimi, degan funksional chegarani belgilaydi. Shu bois p53 yoki Bcl-2 IGK bo'yicha yakka natija genotip va biologik bog'liqlikning to'liq ekvivalenti emas. PHOX2B differensiyalanmagan kichik dumaloq hujayrali o'smalarda tashxisni aniqlashtirish uchun yuqori spetsifik marker bo'lsa-da, uning diagnostik ishonchliligi mustaqil prediktiv biomarker sifatida isbotlanganini anglatmaydi. TrkA/B/C retseptorlari differensiyalanish va neyrotrofik signalni aks ettiradi, lekin vaqt va mikromuhitga bog'liq ekspressiya ularni qat'iy binar mezoniga aylantirishga yo'l qo'ymaydi.

3. Hujayra plastiklik holatlari va o'smaviy mikromuhit. Neyroblastomada rezistentlik faqat oldindan mavjud mutatsiyalangan subklonning tanlanishi bilan izohlanmaydi. Transkriptomik va epigenomik ishlar adrenergik (ADRN) hamda mezenximal/neural-crest-like (MES) holatlarni ajratdi; ular barqaror "ikki xil o'sma" emas, balki o'zaro o'tishi mumkin bo'lgan

funksional holatlardir [16]. Single-cell tadqiqotlar o'sma hujayralarining rivojlanayotgan simpatoadrenal liniya bilan aloqasini va umumiy neyroblastoma dasturlarini aniqlashtirdi.

Grossmann va hammualliflar induksion kimyoterapiyadan keyin saqlanib qolgan persister-hujayralarda MYC(N) dasturining pasayishi, NF- κ B faollashuvi va mikromuhit bilan signal almashinuvi kuchayishini ko'rsatdi [7]. Bu topilma muhim klinik paradoksni tushuntiradi: asosiy massa sezgir bo'lgani uchun tasvirlashda yaxshi javob kuzatiladi, ammo stressga moslashgan kam sonli populyatsiya keyinchalik retsidiv manbaiga aylanishi mumkin. 2025-yildagi longitudinal single-cell multiomik atlas davolash nafaqat malign hujayralarni, balki makrofaglar va stromal nishalarni ham qayta tashkil qilishini ko'rsatdi [18].

Mikromuhit tarkibidagi makrofaglar, fibroblastlar, endotelial hujayralar, ekstrasellyulyar matriks va gipoksiya dori yetkazilishini, DNK reparatsiyasini hamda immun effektor javobini o'zgartiradi. Demak, bir martalik biopsiya rezistentlikning vaqt va fazodagi barcha qatlamlarini ushlaymaydi. Rutin amaliyot uchun minglab single-cell belgilari emas, balki ADRN/MES muvozanati, proliferatsiya, gipoksiya va makrofagal infiltratsiyani ifodalovchi ixcham surrogat panelni ishlab chiqish maqsadga muvofiq.

4. Dinamik biomarkerlar va rezistentlikni yengish strategiyalari. Statik marker davolashdan oldingi ehtimolni bildiradi; dinamik marker esa ayni bemorning o'smasi berilgan terapiya ta'sirida qanday o'zgarganini ko'rsatadi. MIBG yuklamasining pasayishi, suyak ko'migi tozalanishi va MRD kinetikasi bir-birini to'ldiradi. PHOX2B MRD uchun spetsifik nishon sifatida validatsiyalangan, ko'p genli RT-qPCR paneli esa bitta transkriptning o'zgaruvchanligiga qaraganda barqarorroq. Biroq MRDni "musbat/manfiy" tarzida soddalashtirish o'rniga uning logarifmik kamayishi, negativizatsiyagacha bo'lgan vaqt va qayta paydo bo'lishi tahlil qilinishi maqsadga muvofiq.

ctDNA minimal invaziv ravishda kopia soni buzilishlari, MYCN va ALK bilan bog'liq klonlarni kuzatish imkonini beradi. Lorlatinibga rezistentlikni o'rgangan tadqiqotda ketma-ket plazma tahlili compound ALK variantlari va RAS-MAPK bypass mexanizmlarini ko'rsatdi [2]. Shu bilan birga, kichik o'sma yuklamasida DNK ajralishi past bo'lishi mumkin; manfiy natija biologik klon yo'qligini mutlaq isbotlamaydi. Eng to'g'ri strategiya to'qima biopsiyasining fazoviy kontekstini suyuq biopsiyaning vaqt bo'yicha monitoringi bilan birlashtirishdir.

Rezistentlikni yengish bo'yicha klinik natijalar turli biologik qatlamlarni nishonlashdan olingan. Busulfan-melphalan konsolidatsiyasi va tandem autolog transplantatsiya yuqori xavf guruhida hodisasiz yashashni yaxshilagan, lekin toksiklik va qaytalanish muammosini to'liq bartaraf etmagan [13]. Anti-GD2 antitanalari standart davolashni o'zgartirgan, irinotekan-temozolomidga dinutuksimab qo'shilishi esa retsidiv/refrakter kasallikda javob chastotasini oshirgan. ALK-drayverli o'smalarda lorlatinib klinik faollik ko'rsatgan, ammo keyingi rezistentlik dinamik genotiplash zarurligini ta'kidlaydi [6]. GD2-CAR-T tadqiqotlari og'ir davolangan bemorlarda ham uzoq davom etuvchi javob bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi, lekin samaradorlik o'sma yuklamasi, T-hujayra persistensiyasi va mikromuhitga bog'liq [4,9].

Bu ma'lumotlardan kelib chiqadigan asosiy xulosa: "qaysi dori" savoli "qachon" va "qaysi mexanizmga asoslanib" savollaridan ajralmasdir. Empirik intensivatsiya o'rniga erta javobdagi nomuvofiqlikni aniqlash, rezistentlik mexanizmini qayta baholash va shundan keyin nishonli yoki immunoterapevtik qo'shimchani tanlash klinik jihatdan mantiqiyroqdir.

5. Radiomika, raqamli patologiya va prognostik modelning metodologiyasi. Radiomika KT, MRT yoki PET/KT tasvirlaridan shakl, tekstura va geterogenlikning miqdoriy belgilarini ajratadi. Neyroblastomada ^{18}F -FDG PET/KT radiomikasi MYCN, 1p va 11q o'zgarishlarini prognozlash imkoniyatini ko'rsatgan [14]. Raqamli gistopatologiya esa yadro zichligi, differensiyalanish, stroma va fazoviy morfologiyani standartlashtirishga urinmoqda;

2024-yildagi ish neyroblastik o'smalarni morfologik tasniflash va molekulyar xususiyatlarni bashorat qilish istiqbolini namoyish etdi [15].

Shu bilan birga, kichik bir markazli tanlanmalarda olingan yuqori ROC-AUC ko'rsatkichi yangi klinik muhitda saqlanishi shart emas. Skaner va rekonstruksiya protokoli, segmentatsiya, oldindan xususiyat tanlash hamda ma'lumotlarning o'quv va test guruhlariga noto'g'ri ajratilishi overfittingga olib keladi. TRIPOD hisobotning shaffofligini, PROBAST esa model tadqiqotlaridagi sistematik xatolarni baholashni talab qiladi [3,17]. Shuning uchun diskriminatsiya bilan birga kalibrlash, Brier score, decision-curve va tashqi validatsiya majburiy ko'rsatkich sifatida qaralishi lozim.

Cheklangan klinik tanlanmada "qora quti" deep-learning modelidan ko'ra biologik asoslangan ixcham regressiya modeli maqsadga muvofiq. Avval 6–10 asosiy prediktor oldindan belgilanadi, uzluksiz ko'rsatkichlar asossiz dichotomizatsiya qilinmaydi, missing data ko'p martalik imputatsiya bilan boshqariladi, model bootstrap orqali ichki validatsiyadan o'tkaziladi. Keyin molekulyar yoki raqamli modulning bazaviy klinik modelga qo'shadigan qiymati tekshiriladi.

6. Qarama-qarshiliklar, ochiq savollar va O'zbekiston uchun amaliy model. Birinchi konseptual muammo "sezuvchanlik" yakuniy nuqtasining bir xil emasligidir. Yumshoq to'qima massasining kichrayishi, MIBG javobi, suyak ko'migi tozalanishi, to'liq javob va hodisasiz yashash o'zaro bog'liq, ammo aynan bir hodisa emas. Markerlar turli endpointlarga nisbatan baholanganida natijalarni bevosita solishtirish noto'g'ri bo'ladi.

Ikkinchi muammo prognostik va prediktiv rollarning aralashishidir: MYCN noxush natija bilan bog'liq bo'lishi mumkin, lekin bu har doim ma'lum preparatdan qo'shimcha foydani aniqlaydi degani emas.

Uchinchi muammo — biologik chuqurlik va real qo'llanish o'rtasidagi tafovut. Single-cell va spatial-omics rezistentlikning yangi qatlamlarini ochadi, biroq qimmat, yangi to'qima talab qiladi va katta hajmli, kam voqeali ma'lumotda noto'g'ri ijobiy xulosalar xavfini oshiradi.

To'rtinchi muammo — vaqt bo'yicha geterogenlik: tashxisdagi namuna davolashdan keyingi xavfli klonni aks ettirmasligi mumkin.

Beshinchi muammo — ko'p markazli tashqi validatsiyaning yetishmasligi, ayniqsa Markaziy Osiyo populyatsiyalarida.

O'zbekiston sharoitida bosqichli arxitektura ilmiy va iqtisodiy jihatdan eng real ko'rinadi. Birinchi daraja barcha bemorlarda INRGSS, standart morfologiya, MYCN, tasvirlash va suyak ko'migi holatini qamrab oladi. Ikkinchi daraja ALK, p53/Bcl-2/Ki-67/PHOX2B paneli hamda MRDni qo'shadi. Uchinchi daraja refrakterlik yoki retsidivda ctDNA, kengaytirilgan genom paneli, radiomika va omik modulni ishga tushiradi. Modelning vazifasi protokolni almashtirish emas, balki standart trajektoriyadan og'ayotgan bemorni erta aniqlash va ekspert qarorini miqdoriy dalil bilan mustahkamlashdir.

Xulosa. Neyroblastomada kimyoterapiyaga rezistentlik bitta gen yoki bitta morfologik belgi bilan izohlanmaydi. U boshlang'ich genomik arxitektura, apoptoz va DNK shikastiga javob, hujayra holatlari o'rtasidagi plastiklik, gipoksiya, immun-stromal mikromuhit hamda terapiya bosimi ostidagi klonal evolyutsiyaning qo'shma natijasidir. Shuning uchun statik xavf klassifikatori klinik jihatdan zarur bo'lsa-da, individual javobni to'liq bashorat qilmaydi.

Eng yetuk daliliy komponentlar — INRG/COG stratifikatsiyasi, INRC, miqdoriy MIBG, standartlashtirilgan suyak ko'migi tekshiruvi, MYCN va ALKdir. MRD, ctDNA, single-cell multiomika, radiomika va raqamli patologiya qo'shimcha axborot beradi, ammo ularning klinik qiymati bazaviy model ustidan isbotlanishi kerak. Kelajakdagi prognoz tizimi ixcham, izohlanadigan, vaqt bo'yicha yangilanadigan va qaror bilan bog'langan bo'lishi lozim.

Asosiy xulosalar

1. Davolashga javob yumshoq to'qima o'choqlari, MIBG, suyak ko'migi va MRDning birlashtirilgan dinamikasi sifatida baholanishi kerak.
2. MYCN va ALK molekulalar yadro uchun majburiy, biroq ular telomer, segmentar genom va retsidivdagi klonal kontekstdan ajratib talqin qilinmasligi lozim.
3. PHOX2B, Ki-67, p53, Bcl-2 va Trk markerlari yakka binar prediktor emas; ularning qiymati morfologiya va obyektiv javob bilan integratsiyada namoyon bo'ladi.
4. Refrakterlik yoki retsidivda qayta molekulalar baholash zarur, chunki terapiya ALK/RAS-MAPK va p53 yo'llarida yangi rezistent subklonlarni saralashi mumkin.
5. Milliy amaliyot uchun eng maqbul yo'l — bazaviy, kengaytirilgan va tadqiqot modullaridan iborat, bootstrap hamda keyinchalik tashqi kohortada validatsiyalanadigan bosqichli modeldir.

ADABIYOTLAR

1. Ackermann S., Cartolano M., Hero B. et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma // *Science*. 2018. Vol. 362, No. 6419. P. 1165–1170. DOI: 10.1126/science.aat6768.
2. Berko E.R., Kamili A., Yeo M. et al. Circulating tumor DNA reveals mechanisms of lorlatinib resistance in patients with relapsed/refractory ALK-driven neuroblastoma // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14. Article 2641. DOI: 10.1038/s41467-023-38195-0.
3. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis: the TRIPOD statement // *BMJ*. 2015. Vol. 350. Article g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594.
4. Del Bufalo F., De Angelis B., Caruana I. et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388, No. 14. P. 1284–1295. DOI: 10.1056/NEJMoa2210859.
5. Eleveld T.F., Oldridge D.A., Bernard V. et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations // *Nature Genetics*. 2015. Vol. 47, No. 8. P. 864–871. DOI: 10.1038/ng.3333.
6. Goldsmith K.C., Park J.R., Kayser K. et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results // *Nature Medicine*. 2023. Vol. 29, No. 5. P. 1092–1102. DOI: 10.1038/s41591-023-02297-5.
7. Grossmann L.D., Chen C.H., Uzun Y. et al. Identification and characterization of chemotherapy-resistant high-risk neuroblastoma persister cells // *Cancer Discovery*. 2024. Vol. 14, No. 12. P. 2387–2406. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0046.
8. Irwin M.S., Naranjo A., Zhang F.F. et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: a report from the Children's Oncology Group // *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39, No. 29. P. 3229–3241. DOI: 10.1200/JCO.21.00278.
9. Locatelli F., Pagliara D., De Ioris M.A. et al. GD2-targeting CAR T cells in high-risk neuroblastoma: a phase 1/2 trial // *Nature Medicine*. 2025. Vol. 31. P. 3689–3699. DOI: 10.1038/s41591-025-03874-6.
10. Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G. et al. Neuroblastoma // *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. Vol. 2. Article 16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78.
11. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F. et al. The International Neuroblastoma Risk Group staging system: an INRG Task Force report // *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, No. 2. P. 298–303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
12. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L. et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: a consensus statement from the NCI Clinical Trials Planning Meeting // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, No. 22. P. 2580–2587. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.0177.

13. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B. et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 322, No. 8. P. 746–755. DOI: 10.1001/jama.2019.11642.
14. Qian L., Yang S., Zhang S. et al. Prediction of MYCN amplification, 1p and 11q aberrations in pediatric neuroblastoma via pre-therapy 18F-FDG PET/CT radiomics // Frontiers in Medicine. 2022. Vol. 9. Article 840777. DOI: 10.3389/fmed.2022.840777.
15. Ramesh S., Dyer E., Pomaville M. et al. Artificial intelligence-based morphologic classification and molecular characterization of neuroblastic tumors from digital histopathology // npj Precision Oncology. 2024. Vol. 8. Article 255. DOI: 10.1038/s41698-024-00745-0.
16. van Groningen T., Koster J., Valentijn L.J. et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states // Nature Genetics. 2017. Vol. 49, No. 8. P. 1261–1266. DOI: 10.1038/ng.3899.
17. Wolff R.F., Moons K.G.M., Riley R.D. et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies // Annals of Internal Medicine. 2019. Vol. 170, No. 1. P. 51–58. DOI: 10.7326/M18-1376.
18. Yu W., Biyik-Sit R., Uzun Y. et al. Longitudinal single-cell multiomic atlas of high-risk neuroblastoma reveals chemotherapy-induced tumor microenvironment rewiring // Nature Genetics. 2025. Vol. 57, No. 5. P. 1142–1154. DOI: 10.1038/s41588-025-02158-6.