

Пролесковская И.В., Кочубинский Д.В., Волочник Е.В., Алейникова О.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и
иммунологии, Минск, Беларусь

Proleskovskaya I., Kochubinsky D., Volochnik E., Aleinikova O.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Нейробластома у детей Республики Беларусь (заболеваемость, диагностика, результаты лечения): 20-летний опыт

Neuroblastoma in children of the Republic of Belarus
(incidence, diagnosis, treatment results):
20 years' experience

Резюме

В статье представлена информация о заболеваемости и результатах лечения пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь в период с 1997 по 2017 г. Уровень заболеваемости нейробластомой и смертности от этого заболевания в республике соответствуют данным, регистрируемым в странах Западной Европы. Оптимизация походов к диагностике и внедрения нового протокола лечения достоверно увеличили общую популяционную выживаемость пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь. Общая популяционная выживаемость с 1997 по 2007 г. составила $56\pm4\%$ (зарегистрировано 129 пациентов, живы – 72), с 2008 по 2015 г. – $74\pm4\%$ (зарегистрирован 141 пациент, живы – 108), $p=0,0133$. Важным компонентом лечения этого заболевания является хирургический этап лечения, радикально выполненная операция при локальных стадиях болезни достоверно увеличивает бессобытийную выживаемость (БВ) пациентов ($p=0,0008$). Для пациентов с метастатической формой болезни важными элементами в терапии, достоверно увеличивающими БВ, являются выполнение максимально возможного удаления остаточной опухоли ($p<0,0001$) и использование высокодозной ПХТ в качестве консолидирующей терапии ($p=0,016$).

Ключевые слова: нейробластома, дети, результаты лечения, Республика Беларусь.

Abstract

The article provides information on the incidence and treatment results of patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus in the period from 1997 to 2017. Data on the incidence of neuroblastoma and mortality from this disease in the republic correspond to those recorded in Western Europe. Optimization of approaches to diagnostics and introduction of a new treatment protocol significantly increased the overall population survival of patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus. Overall population survival from 1997 to 2007 was $56\pm4\%$ (registered 129 pts., alive – 72), from 2008–2015 – $74\pm4\%$ (registered 141 pts., alive – 108), $p=0.0133$. An important component of the treatment of this disease is surgery, a radically performed operation at local

stages of the disease significantly. For patients with a metastatic tumor ($p<0.0001$) and the use of elements in therapy with reliable

Keywords: neuroblastoma, ch

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома, развивающаяся из нейробластов, является типичной в 7-10% всех злокачественных частых солидных опухолей до 5 лет. Ежегодно регистрируется в среднем 1000 случаев заболевания на момент появления. Наиболее важными факторами являются генетические и молекулярные изменения, определяющие прогноз и выживаемость метода лечения (95-97%). [3]. У пациентов высокой группы исхода, несмотря на очень различные прогностические характеристики и в дальнейшем для стра-

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения подвергнутых лечению пациентов с нейробластомой за период

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли все пациенты (181) с впервые установленным диагнозом – 149 (52,46%), девочки – 101 (55,53%). В Республиканском научно-исследовательском центре по онкологии, гематологии и иммунологии доля возрастной структуры составила 75% пациентов в возрасте до 1 года – 101 человек.

Диагноз «нейробластома» национальным критериями диагностики и классификации системы WHO получено следующее: 116 пациентов (62,7%), 33 пациентов (18,2%) – I-II стадии, 32 пациентов (18,1%) – III-IV стадии.

Лечение проводилось в соответствии с международными рекомендациями.



stages of the disease significantly increases the event-free survival (EFS) of patients ($p=0.0008$). For patients with a metastatic form of the disease, the maximum possible removal of the residual tumor ($p<0.0001$) and the use of high-dose PCT as consolidation therapy ($p=0.016$) are important elements in therapy with reliably increasing EFS.

Keywords: neuroblastoma, children, treatment results, the Republic of Belarus.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома, развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста и встречается в 7–10% всех злокачественных новообразований у детей. Это самая частая солидная опухоль экстракраниальной локализации у детей до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6–8 случаев на миллион детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года [1]. Возраст и стадия заболевания на момент постановки диагноза традиционно являются наиболее важными факторами, определяющими исход заболевания. Так, пациенты с 1-й и 2-й стадиями заболевания, без неблагоприятных молекулярных и цитогенетических маркеров, имеют достаточно высокие результаты выживаемости при применении только хирургического метода лечения (95–97%) [3]. Основной проблемой является лечение пациентов высокой группы риска, которые имеют неблагоприятный исход, несмотря на очень интенсивную терапию [4, 5]. Комбинация различных прогностических черт используется для определения групп риска и в дальнейшем для стратификации лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения подходов к диагностике и лечению пациентов с нейробластомой за период с 1997 по 2017 г. в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 284 пациента (протокольные и наблюдаемые) с впервые установленным диагнозом «нейробластома» (мальчики – 149 (52,46%), девочки – 135 (47,53%)), получавшие лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Центр) с октября 1997 г. по май 2017 г. Медиана возраста составила 1,65 года (от 4 дней до 12,35 лет). Пациенты в возрасте до 1 года – 101 человек (35,56%).

Диагноз «нейробластома» устанавливали согласно существующим международным критериям. Для стадирования использовалась модифицированная система INSS. Распределение по стадиям заболевания получено следующее: 1-я стадия – 55 пациентов (19,36%), 2-я стадия – 36 пациентов (12,7%), 3-я стадия – 73 пациента (25,7%), 4-я стадия – 190 пациентов (38,4%), 4S стадия – 11 пациентов (3,9%).

До 2008 г. пациенты со стадиями 1, 2 и 4S были отнесены к группе благоприятного прогноза (1-я, n=23) и для дальнейшего анализа объединены в одну группу; пациенты со стадией 3 – к группе промежуточного риска (2-я, n=43), со стадией 4 – к группе высокого риска (3-я, n=35). Пациенты с 1-й и 2-й стадиями заболевания получали только хирургическое лечение и наблюдение в дальнейшем. Пациенты с 3-й стадией и при прогрессировании стадии 2 – лечение согласно протоколу Neuroblastomastage 2B\3 (NB 9502), для пациентов старше года со стадией 4 – по протоколу NB 1999 02, для детей до 1 года – по протоколу EINS. С 2008 г. в центре для лечения пациентов с нейробластомой стал применяться протокол NB2004m, в рамках которого имеются 3 стратификационные группы риска (группа наблюдения, промежуточного риска, высокого риска). При разделении на группы риска учитывается стадия заболевания, возраст пациента и наличие неблагоприятных биологических факторов, таких как наличие MYC-N-амплификации и del 1p в опухоли.

При использовании ранее используемых протоколов лечения 101 (87,8%) из 115 пациентов были отнесены к протокольным наблюдаемым пациентам. 14 (12,2%) из 115 пациентов были непротокольными. Причиной исключения из протокола в 11 (9,6%) случаях стал отказ родителей от лечения на разных его этапах, в 3 (2,6%) – переход на индивидуальную программу лечения из-за тяжести состояния пациентов по основному или сопутствующему заболеванию.

На протоколе NB 2004 183 (97,3%) из 188 пациентов были отнесены к протокольным и наблюдаемым, 5 – непротокольные пациенты (2,7%). Причиной исключения из протокола были: в 3 случаях отказ родителей от лечения, 1 – лечение после 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ) за рубежом, 1 – переход на индивидуальную программу лечения из-за тяжести состояния пациента по основному заболеванию и его осложнениям.

Выполнение цитогенетического исследования и определение статуса 1p и MYC-N-гена осуществлялось методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на выделенных и зафиксированных при помощи жидкости Карнуга (метанол/уксусная кислота – 3:1) опухолевых клетках или на срезах парафиновых блоков формалин-фиксированных опухолей. Для исследования использовались коммерческие пробы NmycSG/cen 2 SO, 1p36 SO/ 1q25 SG, производства AbbottMolecular (США). Пробоподготовка, денатурация и гибридизация осуществлялись в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Построение кривых выживаемости осуществлялась по методу Kaplan – Майера, их сравнение – с использованием Log-rank test. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология

Ежегодно в Республике Беларусь регистрируется 18–20 первичных пациентов с нейробластомой. Пик заболеваемости приходится на 1 год жизни, показатель заболеваемости составляет 6,2 случая на 100 000 детского населения в возрасте в возрасте до года, что соответствует европейским показателям от 5,8 до 7,0 случаев [6, 7]. За период с 1997 по 2015 гг. заболеваемость составила 0,88±0,053 на 100 000 детского

населения, прирост положительной заболеваемости связан с усовершенствованием национального процесса учета пациентов, структуры детского населения не выше 1,3 на 100 000 детских случаев [8].

Смертность пациентов составила 0,29±0,03 на 100 случаев, 3,37% (на фоне роста заболеваемости) с улучшением качества диагностики и оказания медицинской помощи, показатель смертности от нейробластомы неизменен и составляет 1,05 случаев на 100 000 в Франции, 1,25, в Австрии, 1,1 на 100 000 в Германии, 1,25 на 100 000 в Великобритании [6].

Таким образом, уровень заболеваемости в Республике Беларусь составляет 6,2 случаев на 100 000, что соответствует странам Западной Европы, где регистрируется 1,05 случаев на 100 000 в Франции, 1,25, в Австрии, 1,1 на 100 000 в Германии, 1,25 на 100 000 в Великобритании [6].

Общая популяционная заболеваемость нейробластомой – 4%, с медианой наблюдаемого периода – 3 года, различия достоверны p=0,0133.

Таким образом, оптимизация нового протокола лечения обеспечивает высокую выживаемость пациентов.

Диагностика

Правильная постановка диагноза заболевания влияет на объем и качество лечения. Всем пациентам с подозрением на нейробластому проводится клиническая верификация диагноза (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и выявление наибольшее частым зон метастазов), и третичной линии диагностики (нейробластома). Для выполнения отдаленных опухолей «золотым стандартом» является сцинтиграфия с йодом-131, которая не выполняется в Республике Беларусь из-за отсутствия этого метода в стране. Стандартный метод диагностики – это скрининг новорожденных («серебряный стандарт»), что позволяет выявлять 95% случаев нейробластомы.



населения, прирост положительный и составил 5,78%. Такой прирост заболеваемости связан с улучшением диагностики заболевания, формированием национального детского онкогематологического центра и улучшением процесса учета пациентов. Начиная с 2008 г. показатель заболеваемости детского населения нейробластомой стабилизировался на уровне выше 1,3 на 100 000 детского населения, что соответствует европейским данным [8].

Смертность пациентов с нейробластомой за период с 1997 по 2015 гг. составила $0,29 \pm 0,03$ на 100 000 детского населения, прирост составил + 3,37% (на фоне роста заболеваемости). Начиная с 2008 г. в связи с улучшением качества диагностики и лечения заболевания в Республике показатель смертности от нейробластомы стабилизировался на уровне, сопоставимом с европейскими данными.

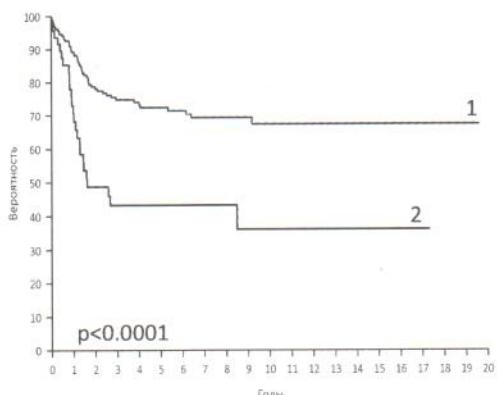
Таким образом, уровень заболеваемости нейробластомой в Республике Беларусь составляет 0,88 на 100 000 детского населения, что соответствует странам Западной Европы и Северной Америки, так в США регистрируется 1,05 случаев на 100 000 детей, в Великобритании – 0,93, во Франции – 1,25, в Австрии – 1,17, в Италии – 1,32 случаев на 100 000 детского населения [6–8]. Смертность в стране составила 0,35 на 100 000 детского населения, что соответствует странам Западной Европы – 0,23 случая на 100 000 в Германии, 0,30 случаев во Франции, 0,46 случаев в Великобритании [6].

Общая популяционная выживаемость с 1997 по 2007 г. составила $56 \pm 4\%$, с медианой наблюдения в 9,6 года; с 2008 по 2015 г. – $74 \pm 4\%$ с медианой наблюдения в 3 года, различия между группами статистически достоверны $p=0,0133$.

Таким образом, оптимизация походов к диагностике и внедрение нового протокола лечения достоверно увеличили общую популяционную выживаемость пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь.

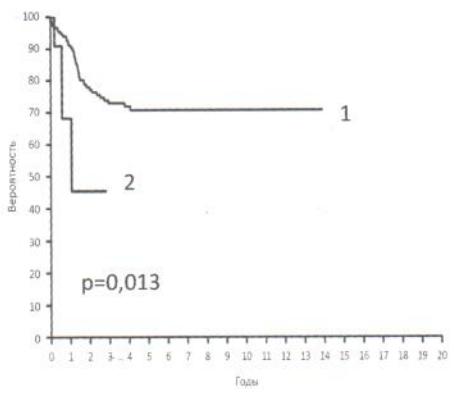
Диагностика

Правильная постановка диагноза и точное определение стадии заболевания влияют на объем терапии, прогноз заболевания и исход лечения. Всем пациентам в обязательном порядке проводится морфологическая верификация диагноза, визуализирующие методы исследования (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография или ядерно-магнитно-резонансное исследование) для определения объема поражения и выявления удаленных метастазов. Для оценки наиболее частых зон метастазирования (костный мозг) используются костномозговая пункция из 2 либо 4 анатомических точек (у детей до 6 месяцев) и трепанобиопсия костного мозга из 2 анатомических точек. Для выявления удаленных метастазов и оценки степени активности опухоли «золотым стандартом» на данный момент является использование сцинтиграфии с МИБГ (метаийодбензилгуанидин) меченым I^{123} , которая не выполняется в Республике Беларусь. Чувствительность этого метода составляет, по данным литературы, 92%, специфичность от 95 до 97% [9–11]. С 2015 г. благодаря спонсорской помощи благотворительного фонда «Шанс» в рамках программы «Совершенствование оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями», этот



1 – MYC-N негативные, n=194,
без событий – 143, 67±4%;
2 – MYC-N позитивные, n=48,
без событий – 23, 36±9%

A



1 – del 1p в опухоли нет, n=153,
без событий – 114, 71±4%;
2 – del 1p в опухоли есть, n=11,
без событий – 4, 46±21%

B

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость в зависимости от: (А) – MYC-N статуса опухоли; (Б) – наличия del 1p в опухоли

метод стал доступен белорусским пациентам на этапе диагностики и для оценки результатов лечения, выполняется в Российской Федерации.

Важными факторами, определяющими биологическое поведение опухоли, влияющими на прогноз заболевания и использующимися для стратификации на группы риска, являются такие цитогенетические характеристики опухоли, как MYC-N-амплификация и del 1p.

По данным литературы, наличие этих маркеров достоверно ухудшает прогноз заболевания при нейробластоме [12–17]. Наличие MYC-N-амплификации в опухоли начали определять в центре с ноября 2006 г., делецию 1p 36 – с 2007 г., но не во всех образах было возможно определить статус из-за структуры зонда.

На рис. 1 (А и Б) представлены данные о влиянии данных цитогенетических аберраций MYC-N-амплификации и del 1p в опухоли на бессобытийную выживаемость (БВ) при нейробластоме у детей.

Таким образом, наличие этих генетических событий в опухоли достоверно ухудшает прогноз заболевания, что учитывается при определении группы риска в используемом протоколе лечения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общая выживаемость (ОВ) пациентов с нейробластомой за период с октября 1997 по май 2017 г. составила 68±3%, из 284 пациентов живы 209, медиана наблюдения 4,04 года. БВ – 63±3%, без событий живы 196 пациентов, медиана наблюдения – 3,59 года.

Объем современного лекарства определяется его принадлежностью к одному или высокому риску. Для благоприятных молекулярных высокую частоту спонтанной широкой опухоли, а также в следствие, удовлетворительного является минимизация течения частоты отдаленных побочных явлений. Как протокола NB 2004г относятся пациенты с отсутствием амплификации гена MYC-N, а также отсутствие амплификации гена MYC-N в возрасте 0–2 года, отсутствие амплификации гена MYC-N в возрасте 3–6 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N в возрасте 7–11 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N в возрасте 12–16 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N в возрасте 17–21 лет.

Пациенты, стратифицированные в соответствии с возрастом, включают: стадия 2/3 – возраст 0–11 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N и наличие аберраций в гене MYC-N.

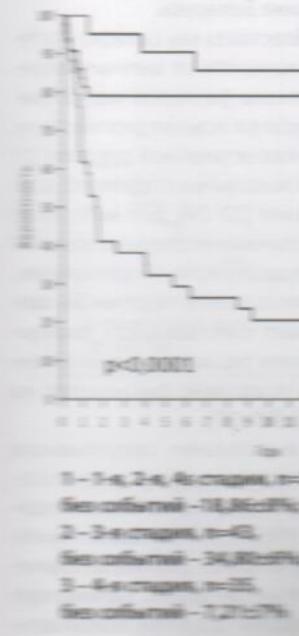


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от стадии и наличия del 1p в опухоли



Объем современного лечения пациентов с нейробластомой зависит от принадлежности к одной из 3 групп риска: наблюдения, промежуточного и высокого риска. Для пациентов группы наблюдения, учитывая благоприятные молекулярно-генетические характеристики опухоли, высокую частоту спонтанной регрессии и способность к дифференцировке опухоли, а также высокую чувствительность к лечению, и, как следствие, удовлетворительные результаты терапии, принципиальным является минимизация терапевтических воздействий с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения. В рамках протокола NB 2004M значительно расширена группа наблюдения, к ней относятся пациенты с: 1-й стадией (возраст от 0 до 18 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N); 2-й стадией (возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N и аберраций 1p); 3-й стадией (возраст 0–2 года, отсутствие амплификации гена MYC-N и аберраций 1p); стадия 4s (отсутствие амплификации гена MYC-N). Таким образом, к этой группе стало относиться 43,7% пациентов, по сравнению 18,3% на ранее используемых протоколах.

Пациенты, стратифицированные в группу промежуточного риска, включают: стадия 2/3 – возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N и наличие аберраций 1p; стадия 3 – возраст 2–18 лет, отсутствие амплификации гена MYC-N; стадия 4 – возраст до 1 года, отсутствие амплификации гена MYC-N. Принципиальным в лечении данной

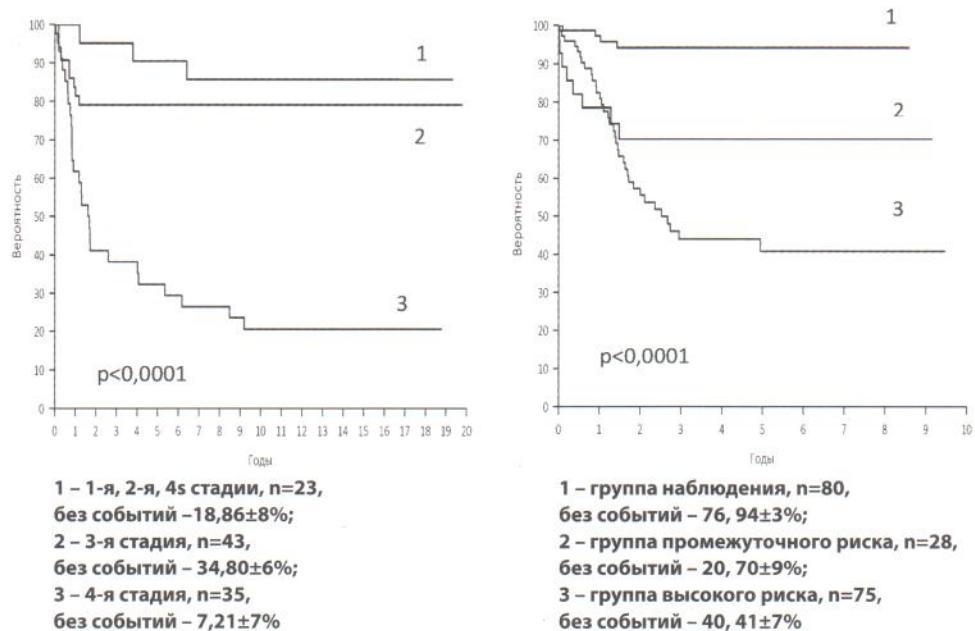


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от группы риска: (А) – на ранее используемых протоколах лечения; (Б) – на протоколе NB 2004 M.

группы пациентов является достижение высоких результатов терапии стандартными дозами химиотерапии без высокointенсивной консолидации. В данной группе в рамках новой стратификации относится 15,3% пациентов, по сравнению с 43,8% на ранее используемых протоколах.

Результаты лечения пациентов группы высокого риска остаются неудовлетворительными, вероятность длительной БВ не превышает 34–38%. Основу терапии этой категории пациентов на данный момент составляет: системная ПХТ, хирургическое лечение первичной опухоли, высокодозная ПХТ с поддержкой аутологичной гемопоэтической стволовой клеткой (ГСК), лучевая терапия на ложе первичной опухоли и дифференцирующая терапия 13-cis-ретиноевой кислотой.

В качестве дополнительных элементов к данному лечению в настоящее время рассматриваются МИБГ-терапия с I^{131} и иммунотерапия анти-GD2 антителами [18–21].

На рис. 2 (А и Б) представлены результаты лечения пациентов с нейробластомой на ранее используемых протоколах с использованием «старой» стратификации пациентов и результаты лечения в зависимости от группы риска на протоколе NB2004m.

Различия по БВ между группами низкого и высокого риска в другой группе высоко достоверны ($p<0,0001$).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, внедрение новой стратификации лечения, основанной на учете клинических данных пациента (стадия, возраст) и биологических параметрах опухоли (наличие MYC-N-амплификации и del 1p), расширение группы наблюдения и отказ от высокодозной консолидации у пациентов с 4-й стадией болезни до 1 года (без MYC-N-амплификации) положительно отразилось на результатах лечения пациентов с НБ в Республике Беларусь.

Важным компонентом в лечении нейробластомы как солидной опухоли является оперативное лечение. В зависимости от наличия определяемых с помощью визуализирующих методов факторов хирургического риска операция может выполняться либо на момент диагностики, либо после предшествующей ПХТ для удаления остаточной опухоли. От объема выполненной лучшей операции при локальных стадиях, по данным литературы, зависит прогноз заболевания [22–24]. Для метастатической формы заболевания отношение различных исследовательских групп к необходимости радикального удаления опухоли неоднозначно, часть исследователей считает, в эру мультимодальной терапии выполнение радикальной операции не увеличивает выживаемость пациентов. Их оппоненты говорят о том, что наиболее радикально выполненная операция, без калечащих последствий, позитивно сказывается на выживаемости пациентов с нейробластомой [25–27].

При анализе влияния радикальности выполнения оперативного вмешательства на результаты лечения для пациентов с локальными стадиями получены следующие данные: тотальное удаление было выполнено у 96 пациентов, без событий – 89, БВ – $91\pm 3\%$; другой объем – n=66, без событий – n=49, БВ составила $73\pm 6\%$ ($p=0,0008$). Для метастатической формы заболевания такой зависимости не выявлено. Однако при данной форме заболевания хирургический этап и удаление максимально возможного объема опухоли необходимо. Так, по нашим данным, при выполнении тотального и субтотального удаления опухоли n=76,

без событий – 37, БВ – $31\pm 21\pm 8\%$ ($p<0,0001$). Особенностью объема удаления опухоли. Так, при выполнении аутотрансплантации (n=23) без событий – n=5, БВ – $14\pm 13\%$ ($p=0,0001$).

Для высокой группы радиоконсервативной терапии является результативным данным [28, 29]. Для пациентов высокой группы радиоконсервативной терапии не было выявлено событий высокой группы риска (n=16), достоверно выше выживаемости в группе высокодозной терапии высокодозной ПХТ (рис. 3А). Результаты постпрогнозирования представлены на рис. 3Б. Для пациентов с высокодозной ПХТ с поддержкой аутологичной ГСК с нейробластомой. Показано, что 24% (1 пациент в aplазии от момента рецидива) пациентов умерли от рецидива заболевания. Пациенты говорят о необходимости радикальной операции, что является важным фактором для выживаемости пациентов.

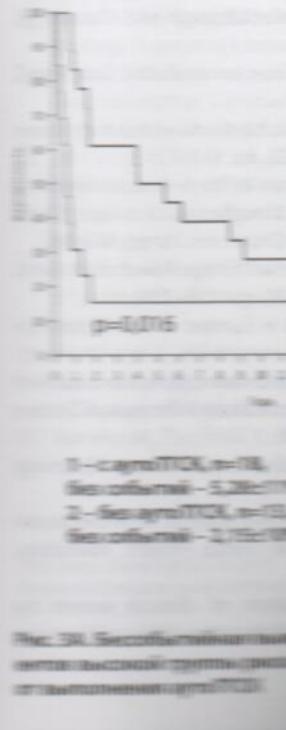
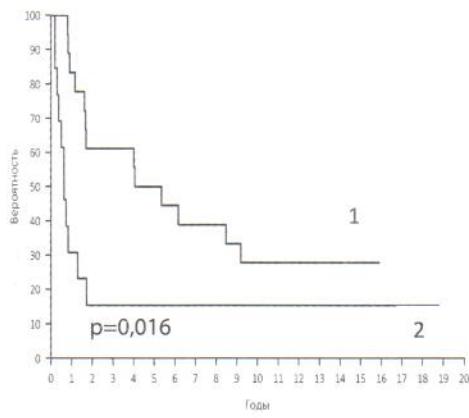


Рис. 3А. Выживаемость пациентов с высокодозной терапией высокодозной ПХТ с поддержкой аутологичной ГСК с нейробластомой.

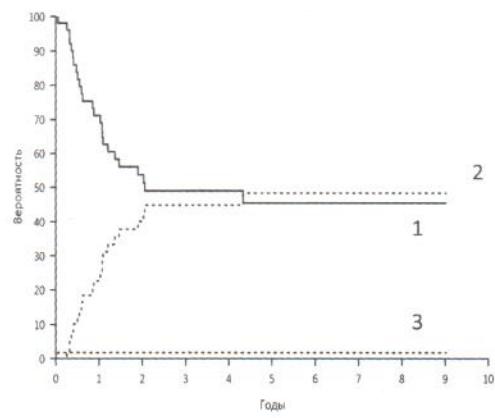


без событий – 37, БВ – $31 \pm 8\%$, биопсия – n=29, без событий – n=8, БВ – $21 \pm 8\%$ ($p < 0,0001$). Особенno важно выполнение максимально возможного объема удаления опухоли для пациентов с MYC-N-амплификацией в опухоли. Так, при выполнении тотального и субтотального удаления опухоли (n=23) без событий – 14, БВ – $45 \pm 15\%$, биопсия – n=9, без событий – n=5, БВ – $14 \pm 13\%$ ($p=0,0013$).

Для высокой группы риска выполнение высокодозной ПХТ с поддержкой аутоТГСК является необходимым элементом терапии по литературным данным [28, 29]. До 2000 г. в нашей стране выполнение этой опции лечения не было возможным. Согласно нашим данным, БВ пациентов высокой группы риска, леченных по ранее используемым протоколам, достоверно выше при использовании в качестве консолидирующей терапии высокодозной ПХТ с поддержкой аутоТГСК ($p=0,016$) (рис. 3А). Результаты посттрансплантационной БВ на протоколе NB2004 m представлены на рис. 3Б. Таким образом, использование высокодозной ПХТ с поддержкой аутоТГСК достоверно увеличивает БВ пациентов с нейробластомой. Посттрансплантационная летальность низкая – 2% (1 пациент в aplазии от вирусной пневмонии). Однако кумулятивная частота рецидивов основного заболевания остается высокой (48%), что говорит о необходимости внедрения новых опций лечения для этой группы пациентов.



1 – с аутоТГСК, n=18,
без событий – $5,28 \pm 11\%$;
2 – без аутоТГСК, n=13,
без событий – $2,15 \pm 10\%$



1 – БВ, n=58, без событий – 33, $46 \pm 8\%$;
2 – кумулятивная частота рецидивов,
n=22, $48 \pm 8\%$;
3 – посттрансплантационная летальность,
n=1, 2±2%

Рис. 3А. Бессобытийная выживаемость пациентов высокой группы риска в зависимости от выполнения аутоТГСК

Рис. 3Б. Бессобытийная посттрансплантационная выживаемость на протоколе NB2004 m

■ ВЫВОДЫ

- Уровни заболеваемости и смертности от нейробластомы в Республике Беларусь соответствуют странам Западной Европы.
- Уточнение стратификации по группам риска с учетом клинических факторов пациента и биологических факторов опухоли значительно расширило группу наблюдения, позволило отказаться от высокодозной консолидации у детей до 1 года с 4-й стадией заболевания и позитивно отразилось на бессобытийной выживаемости у данной категории пациентов. Это достоверно увеличило общую популяционную выживаемость пациентов с нейробластомой в Республике Беларусь (общая популяционная выживаемость с 1997 по 2007 г. составила $0,56 \pm 0,04$, с 2008 по 2015 г. – $0,74 \pm 0,04$ ($p=0,0133$)).
- Радикально выполненная операция при локальных стадиях болезни достоверно увеличивает бессобытийную выживаемость (БВ) пациентов с нейробластомой ($p=0,0008$).
- Для пациентов с метастатической формой болезни выполнение максимально возможного удаления остаточной опухоли ($p<0,0001$) и использование высокодозной ПХТ в качестве консолидирующей терапии ($p=0,016$) достоверно увеличивают БВ.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Lanskovski F (2005.) *Detskaja hematologija i onkologija* [Children's Hematology and Oncology]. Moskva, pp. 484–485. (in Russian).
- Durnova L. (2004) *Klinicheskie lekcii po detskoi onkologii* [Clinical lectures on pediatric Oncology]. Moskva, pp.145–157. (in Russian).
- Cheung N., Kuahner B., Quaglia M. (1997) Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy : an analysis of clinical and biological markers. *Eur. J Cancer*, vol. 33, pp. 117–120
- Ladenstein R., Lasset C, Philip T. (1998) Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation : a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J.Clinical.Oncol.*, vol. 16, pp. 953–965.
- Valteau-Couanet D., Rey A., Berthold F. (2000) Children over one year of age with stage 4 neuroblastoma: results of the Retrospective European Study. *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 35(3), pp. 255–259.
- Powell J., Estève J., Mann J., Parker L., Frappaz D. (1998) Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UKr, *The Lancet*, vol. 352, pp. 682–687.
- Pastoreb G., Sankilad R., Stillere C., Steliarova-Foucher E. (2006) Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project Claudia Spixa. *European Journal of Cancer*, vol. 42, pp. 2081–2091.
- International incidence of childhood cancer, 2001–2010. Steliarova-Foucher E. et al. *Lancet Oncology* (ahead of publ.), submitted 11 April 2017.
- Brisse H.J., Mc. Carville M.B., Granata C. (2011) Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*, vol. 261, pp. 243–257.
- Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R. (2010) Criteria for evaluation of disease extent by ¹²³I-metiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*, vol. 102, pp. 1319–1326.
- Vallabhajosula S., Nikolopoul radiochemistry, biology, and ph
- Brodeur G.M., Seeger R.C., S neuroblastomas correlates with
- Seeger R.C., Brodeur G.M., Sathie rapid progression of neuroblast
- Bordow S.B., Norris M.D., Haber childhood neuroblastoma. *J Clin*
- White P.S., Maris J.M., Beltlinger human chromosome 1p36.2-36
- Maris J.M., White P.S., Beltlinger neuroblastoma. *Cancer Res*, vol
- Gehring M., Berthold F., Edler I patients with neuroblastoma. *C*
- Shusterman S., Grant F.D., Lo therapy of children with neuro vol. 41, pp. 354–363.
- Matthay K.K., Yanik G., Messina therapy on response to iodine- Clin Oncol, vol. 25, pp. 1054–10
- De Kraker J., Hoefnagel K.A., Ver metaiodobenzylguanidine as i of age. *Eur J Cancer*, vol. 44, pp.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M ch14.18 withGM-CSF and IL2 as neuroblastoma: Children's Onc
- O'Neill J.A., Littman P., Blitzer P. vol. 20, pp. 708–712.
- Haase G.M., Wong K.Y., de Lorim in stage III neuroblastoma. *J Pe*
- Haase G.M., Atkinson J.B., Stra neuroblastoma: Comparison o *Pediatr Surg*, vol. 30, pp. 289–29
- Castel V., Tovar J.A., Costa I neuroblastoma. *J Pediatr Surg*
- Sultan I., Ghadori K., Al-Ja primary tumour in metastatic n
- Simon T., Häberle B., von Her of patients with stage 4 neu pp. 752–758.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., S chemotherapy, radiotherapy, CGgroup. *N Engl J Med*, vol. 34
- Kaneko M., Tsuchida Y., Mugid patients with stage 4 neurobl

Received: 03.08.2017
Authors/Contacts: proleska@mail.ru



11. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A. (2011) Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med*, vol. 41, pp. 324–333.
12. Brodeur G.M., Seeger R.C., Schwab M. (1984) Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science*, vol. 224, pp. 1121–1124.
13. Seeger R.C., Brodeur G.M., Sather H. (1985) Association of multiple copies of the Nmuc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*, vol. 313, pp. 1111–1116.
14. Bordow S.B., Norris M.D., Haber P.S. (1998) Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol*, vol. 16, pp. 3286–3294.
15. White P.S., Maris J.M., Beltzinger C. (1995) A region of consistent deletion in neuroblastomamaps within human chromosome 1p36.2-36.3. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 92, pp. 5520–5524.
16. Maris J.M., White P.S., Beltzinger C.P. (1995) Significance of chromosome 1p loss of heterozygosityin neuroblastoma. *Cancer Res.*, vol. 55, pp. 4664–4669.
17. Gehring M., Berthold F., Edler L. (1995) The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma. *Cancer Res*, vol. 55, pp. 5366–5369.
18. Shusterman S., Grant F.D., Lorenzen W. (2011) Iodine-131 – labeled meta-iodobenzylguanidine therapy of children with neuroblastoma: program planning and initial experience. *Semin Nucl Med*, vol. 41, pp. 354–363.
19. Matthay K.K., Yanik G., Messina J. (2007) Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 1054–1060.
20. De Kraker J., Hoefnagel K.A., Verschuur A.C., van Eck B., van Santen H.M., Caron H.N. (2008) Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*, vol. 44, pp. 551–556.
21. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. (2009) A phase III randomized trial of the chimericanti-GD2 antibody ch14.18 withGM-CSF and IL2 as immunotherapy following dose intensive chemotherapy forhigh-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group (COG) study ANBL0032. *J Clin Oncol.*, vol. 27, suppl.15S.
22. O'Neill J.A., Littman P., Blitzer P. (1985). The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg.*, vol. 20, pp. 708–712.
23. Haase G.M., Wong K.Y., de Lorimier A.A. (1989) Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, vol. 24, pp. 194–200.
24. Haase G.M., Atkinson J.B., Stram D.O. (1995) Surgical management and outcome of Locoregional neuroblastoma: Comparison of the Children's Cancer Group and International staging systems. *J Pediatr Surg*, vol. 30, pp. 289–295.
25. Castel V., Tovar J.A., Costa E., Cuadros J., Ruiz A., Rollan V. (2002) The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, vol. 37, pp. 1574–1578.
26. Sultan I., Ghadour K., Al-Jumaily U., Hashem S., Rodriguez-Galindo C. (2009) Local control of the primary tumour in metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer*, vol. 45, pp. 1728–1732.
27. Simon T., Häberle B., von Hero B., Schweinitz D., Berthold F. (2013) Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma Age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 752–758.
28. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C. (1999) Treatment of high – risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis – retinoic acid. CCGgroup. *N Engl J Med*, vol. 341, p. 1165–73.
29. Kaneko M., Tsuchida Y., Mugichima H. (2002) Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with N-myc amplification. *J Pediatr Oncol*, vol. 24, pp. 316–21.

Поступила/Received: 03.08.2017
Контакты/Contacts: proleskai@mail.ru