DOI 10.34883/Pl.2021.9.4.018
УДК 616.831-006.487-08:615.865](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 пациентов с нейробластомой группы наблюдения в Республике Беларусь

Results of Treatment of Patients with Neuroblastoma in Observation Group in the Republic of Belarus

Резюме

С учетом уникальности биологического поведения опухоли (способность к созреванию и регрессу) лечение пациентов с нейробластомой из группы наблюдения представляется актуальной проблемой.

Материалы и методы. В исследование включены 189 пациентов (протокольные и наблюдаемые) с впервые установленным диагнозом нейробластомы за период с 2008 по 2017 г., получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Диагноз устанавливали согласно существующим международным критериям. Для лечения использовался протокол NB2004m.

Результаты. В группу наблюдения включены 87 пациентов, что составило 46% от всех пациентов с нейробластомой, при этом 57,5% – дети в возрасте до 1 года. Медиана наблюдения была 7,54 года. Распределение по стадиям заболевания: 1-я стадия заболевания установлена у 38 пациентов (43,6%), 2-я стадия – у 16 (18,4%), 3-я стадия – у 25 (28,8%), 4s-стадия – у 8 (9,2%). Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) 12-летняя выживаемость пациентов группы наблюдения была 97±2% и 93±3% соответственно. Основным методом терапии таких пациентов является хирургическое лечение либо наблюдение с последующим хирургическим лечением (58,8%), которое обеспечивает для данной группы высокую БСВ. Наличие жизнеугрожающих состояний (ЖУС) является показанием к назначению низкодозной ПХТ и основным неблагоприятным фактором, влияющим на исход заболевания. Нами установлено, что наиболее частыми проявлениями ЖУС являлись эпидуральная компрессия (33,3%), абдоминальная компрессия (26,7%) и дыхательная недостаточность (16,7%). Достоверно чаще абдоминальная компрессия встречалась у пациентов с 4s-стадией ($p=0,003$).

Развитие рецидива у пациентов группы наблюдения – довольно редкое событие, которое не ухудшает их ОВ.

Заключение. Оптимизация подходов к терапии за счет более ранней диагностики на догоспитальном этапе, своевременное выявление симптомов ЖУС в специализированной онкологической клинике, быстрый выбор оптимального способа лечения и улучшение

сопроводительной терапии пациентов с абдоминальной компрессией могут привести к улучшению результатов лечения пациентов из группы наблюдения.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа наблюдения.

Abstract

Considering the uniqueness of the biological behavior of the tumor (the ability to mature and regress), the treatment of patients with neuroblastoma from the observation group is an issue.

Materials and methods. The study included 189 patients (protocol and observed) with the newly diagnosed neuroblastoma from 2008 to 2017, who received treatment at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. The diagnosis of neuroblastoma was established according to the existing international criteria. The protocol NB 2004m was used for the treatment.

Results. The observation group consisted of 87 patients (46%) out of all patients with neuroblastoma during the study period. The overall and event-free 12-year survival rate of patients from the observation group was $97 \pm 2\%$ and $93 \pm 3\%$, respectively. The median observation was 7.54 years. 57.5% of patients in this group are children under 1 year old. The distribution according to the stages of the disease was the following: stage 1 - 38 (43.6%), stage 2 - 16 (18.4%) stage 3 - 25 (28.8%), stage 4 s - 8 (9.2%). The main method of therapy for patients in this group is surgical treatment or observation, followed by surgical treatment (58.8%), which provides 98% of EFS for this group. The presence of life-threatening symptoms (LTS) is an indication for the appointment of low-dose chemotherapy to patients and the main adverse factor affecting the outcome of the disease. In the studied group, the most frequent manifestation of LTS was epidural compression 33.3%, followed by abdominal compression 26.7% and respiratory failure 16.7%. In our group of patients, abdominal compression was significantly more common in patients with stage 4s ($p = 0.003$). The development of relapse in this category of patients is a rather rare event that did not worsen OS in this group of patients.

Conclusion. Optimization of approaches to the therapy of these patients due to earlier diagnosis at the pre-clinical stage, timely detection of the symptoms of LTS in a specialized oncological clinic, quick selection of the optimal treatment method and improvement of concomitant therapy for patients with abdominal compression can lead to improved treatment results for patients from the observation group.

Keywords: neuroblastoma, children, observation group.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) является эмбриональной опухолью детского возраста, развивающейся из клеток нервного гребня. Это наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет и самый распространенный вид злокачественных новообразований (ЗНО) у детей 1-го года жизни. На ее долю приходится 7–7,8% всех случаев ЗНО у детей в возрасте 0–14 лет [1, 2]. Показатель заболеваемости в Республике Беларусь, стандартизованный по возрасту (0–14 лет, мировой стандарт численности населения), – $1,142 \pm 0,062$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 3,2% в год. Медиана возраста на момент постановки диагноза равна 18 месяцам, при этом дети от 0 до 4 лет составляют 71,1% от всех случаев нейробластомы в Республике Беларусь [3].

Современные протоколы терапии основываются на сочетании прогностических факторов, которые позволяют стратифицировать пациентов с НБ на 3 либо 4 группы риска: очень низкого, низкого, промежуточного и высокого [4, 5]. Данная стратификация имеет важное прогностическое значение и определяет подходы к терапии пациентов с НБ. Группа наблюдения для пациентов с нейробластомой в рамках нашего исследования отождествляется с группой низкого риска.

Пациентам из группы низкого риска обычно не требуется очень интенсивное лечение. Некоторым пациентам (особенно младенцам с небольшими опухолями) может быть рекомендована тактика наблюдения, так как некоторые из этих нейробластом могут созревать или исчезать сами по себе.

Если пациент относится к группе наблюдения и опухоль легко удалить, хирургическое вмешательство может быть единственным необходимым лечением. Даже если после выполнения нерадикальной операции остается часть опухоли, рекомендуется внимательное наблюдение за ребенком без дальнейшего лечения, потому что оставшаяся опухоль часто созревает и превращается в фиброзную ткань. Если большая часть опухоли не может быть удалена, опухоль становится больше после операции или если опухоль вызывает ЖУС, назначается низкоинтенсивная химиотерапия.

С учетом уникальности биологического поведения опухоли у пациентов этой группы риска необходимость информирования неонатологов, педиатров и детских хирургов об особенностях ведения и лечения пациентов с нейробластомой группы наблюдения, анализ накопленного опыта и результаты лечения пациентов с нейробластомой в рамках использованного протокола NB2004m с 2008 по 2017 г. представляются актуальными.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Критерии определения в группу наблюдения [7]:

стадия 1: возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена MYCN;

стадия 2: возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена MYCN, отсутствие аббераций 1p (del1p, imb1p);

стадия 3: возраст 0–2 года, отсутствие амплификации гена MYCN, отсутствие аббераций 1p (del1p, imb1p);

стадия 4s: возраст <12 месяцев, отсутствие амплификации гена MYCN.

К ЖУС относили следующие варианты, обусловленные локальным ростом первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органомегалией (при стадии 4s):

- тяжелое общее состояние;
- недостаточность других органов или систем;

- тяжелые нарушения питания, ведущие к снижению разового объема кормления и/или потере веса;
- дыхательную недостаточность, определенную по потребности в кислороде или задержке CO_2 , превышающей 60 мм рт. ст.;
- сосудистую недостаточность, определяемую как гипотензию или гипертензию в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
- печеночную недостаточность, определяемую как III степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 5.0;
- почечную недостаточность, определяемую по нарушению выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза;
- интраканальное распространение опухоли с развитием симптомов эпидуральной компрессии или интраканальное распространение, документированное по МРТ, независимо от наличия симптомов.

В группу наблюдения включено 87 (46%) пациентов, из них 43 (49,4%) мальчика, 44 (50,6%) девочки. Медиана возраста составила 0,86 года (колебания от 16 дней до 10,69 года), большинство детей были в возрасте до 1 года (50 пациентов, или 57,5%). Для лечения применялся протокол NB2004m.

Оценивалось влияние на прогноз заболевания клинических, биологических и терапевтических факторов, таких как стадия заболевания, плоидность опухолевых клеток, наличие симптомов ЖУС, вид использованной терапии, объем выполненного хирургического вмешательства.

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

К группе наблюдения отнесено 87 пациентов, что составило 46% от всех пациентов с нейробластомой за исследуемый период. Медиана наблюдения была 7,54 года. 1-я стадия заболевания диагностирована у 38 пациентов (43,6%), 2-я стадия – у 16 (18,4%), 3-я стадия – у 25 (28,8%), 4s-стадия – у 8 (9,2%). 12-летняя ОВ и БСВ пациентов группы наблюдения составили 97 ± 2 и $93 \pm 3\%$ соответственно.

Согласно концепции протокола тактика лечения пациентов, стратифицированных в группу наблюдения, зависела от возраста на момент постановки диагноза и наличия или отсутствия ЖУС.

Динамическое наблюдение рекомендовалось пациентам первых 3 месяцев жизни с изолированным поражением надпочечников (без гистологической верификации) и пациентам старшего возраста, у которых имелись гистологическая верификация и благоприятный генетический профиль опухоли, отсутствие ЖУС и невозможность без высокого риска хирургических осложнений удаления опухоли. В табл. 1

представлена характеристика пациентов в зависимости от вида инициальной терапии.

Как видно из табл. 1, ведущим методом терапии пациентов данной группы явилось хирургическое лечение. Полихимиотерапия (ПХТ) была назначена 40,2% пациентов, при этом 83,3% пациентов получали ее из-за наличия в дебюте заболевания признаков ЖУС. Помимо этого, пациенты, получившие ПХТ, значительно чаще имели более продвинутую стадию основного заболевания. Число циклов ПХТ варьировало от 1 до 6 (медиана – 4 цикла).

Только у 8% пациентов в дебюте была выбрана тактика наблюдения, однако необходимо отметить тот факт, что 35 пациентов получали ПХТ, а симптомы ЖУС были у только 30. Таким образом, потенциально группа пациентов с тактикой наблюдения могла быть расширена до 12 человек (13,8%). Для данной группы пациентов очень важным фактором является умение врачебной команды убедить родителей в возможности использования тактики наблюдения. В то же время нельзя не принимать в расчет комплаентность семьи.

При наличии ЖУС терапевтические подходы зависели от вида и степени выраженности ЖУС и включали хирургическое лечение и/или ПХТ. В протоколе прописана и возможность использования лучевой терапии для данных пациентов, но у пациентов анализируемой группы она не применялась.

Характеристика ЖУС у пациентов с нейробластомой группы наблюдения представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, ведущим патологическим симптомом ЖУС была эпидуральная компрессия (33,3%), реже встречались абдоминальная

Таблица 1
Характеристика пациентов в зависимости от вида инициальной терапии

Table 1
Characteristics of patients depending on the type of initial therapy

Характеристика / Characteristics	Все пациенты / All patients		Наблюдение / Observation		Хирургическое лечение / Surgical treatment		ПХТ / Polychemo therapy		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Всего / All	87	100	7	8	45	51,7	35	40,2	–
ЖУС / LTS									
Отсутствие / Absence	57	65,5	7	100	45	100	5	16,7	<0,0001
Наличие / Presence	30	34,5	0	0,0	0	0	30	83,3	
Стадия / Stage									
1-я	38	43,7	6	85,7	32	71,1	0	0	<0,0001
2-я	16	18,4	0	0	10	22,2	6	17,14	0,0328
3-я	25	28,7	0	0	2	4,5	23	65,7	<0,0001
4s	8	9,2	1	14,3	1	2,2	6	17,14	0,0231

Таблица 2
Характеристика ЖУС у пациентов группы наблюдения

Table 2
Characteristics of LTS in patients of the observation group

Вид ЖУС / Type of LTS	Все пациенты / All patients		1–3-я стадии / 1–3 stage		4s-стадия / 4s-stage		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего / All	30	100	25	100	5	100	–
Вид ЖУС (по ведущему патологическому симптому) / Type of LTS (according to the leading pathological symptom)							
Плохой соматический статус / Poor physical status	3	10	3	12	0	0	0,41
Эпидуральная компрессия / Epidural compression	10	33,3	10	40	0	0	0,83
Дыхательная недостаточность / Respiratory failure	5	16,7	5	20	0	0	0,27
Абдоминальная компрессия / Abdominal compression	8	26,7	4	16	4	80	0,003
Почечная недостаточность / Renal failure	3	3,3	0	0	1	20	0,02
Компрессия жизненно важных структур / Compression is vital important structures	3	10	3	12	0	0	0,41

компрессия 26,7% и дыхательная недостаточность 16,7%. У наших пациентов абдоминальная компрессия достоверно чаще регистрировалась при наличии 4s-стадии ($p=0,003$).

Для выявления факторов прогноза БСВ пациентов данной группы проанализирована взаимосвязь БСВ со стадией заболевания, плоидностью опухолевых клеток, объемом оперативного лечения, наличием ЖУС, видом примененной терапии (табл. 3).

Установлено, что наличие симптомов ЖУС достоверно значимо оказывало негативное влияние на БСВ данной категории пациентов. Наличие ЖУС и определяло чаще всего вид терапии. В нашей когорте пациентов с ЖУС все они получили курсы ПХТ. Данная категория имела достоверно более низкие значения БСВ по сравнению с группой пациентов, получавших хирургическое лечение.

Учитывая довольно хороший прогноз у пациентов группы наблюдения, мы проанализировали события, которые происходили в данной группе в зависимости от вида использованной терапии (табл. 4). Зафиксированы 2 ранние смерти на терапии у пациентов с ЖУС и 4s-стадией болезни, которые поступили с выраженными симптомами абдоминальной компрессии. Пациенты начали специализированное лечение, на фоне которого быстро прогрессировала полиорганная недостаточность, приведшая к смерти.

Таблица 3

Влияние клинических и терапевтических параметров на БСВ пациентов с нейробластомой группы наблюдения

Table 3

Influence of clinical and therapeutic parameters on EFS in patients with neuroblastoma in the observation group

Параметр/Parameter	n	БСВ	p
Стадия / Stage			
1, 2, 4s	62	95±3%	0,24
3	25	86±6%	
Плоидность опухолевых клеток / Tumor cell ploidy			
2n	29	90±6%	0,26
3n	31	97±3%	
ЖУС / LTS			
Наличие / Presence	30	83±7%	0,008
Отсутствие / Absence	57	98±2%	
Объем выполненного хирургического вмешательства / The volume of the performed surgical intervention			
Тотальное / Total	53	96±3%	0,08
Субтотальное / Subtotal	14	93±7%	
Биопсия опухоли / Biopsy	20	85±8%	
Объем полученной терапии / Amount of therapy received			
Хирургическое / Surgical	52	98±2%	0,03
ПХТ + хирургия / PCT + Surgery	35	86±6%	

Таблица 4

События в зависимости от вида терапии в группе наблюдения

Table 4

Events depending on the type of therapy in the observation group /

События / Event	ПХТ + хирургия / PCT + Surgery		Хирургия / Surgery		p
	n	%	n	%	
Всего / All	35	100,0	52	100,0	–
Ранние смерти / Early deaths	2	5,7	0	0,0	0,0812
Не ответившие на терапию / Nonresponders	0	0,0	0	0,0	–
Полная ремиссия / Complete remission	33	94,3	52	100,0	0,0812
Смерть в ремиссии / Death in remission	1	2,9	0	0,0	0,2202
Вторичная опухоль / Secondary tumor	1	2,9	0	0,0	0,2202
Рецидив/Relapse	1	2,9	1	1,9	0,7756
Потеря из-под наблюдения / Lost of follow up	0	0,0	0	0,0	–
Без событий / No events	30	85,7	51	98,1	0,0257

1 пациент, получивший ПХТ в сочетании с хирургическим лечением, умер в ремиссии после окончания специализированного лечения на дому от аспирационной пневмонии. У 1 пациента, также получившего ПХТ в сочетании с оперативным лечением, через 1,5 года после окончания специализированной терапии нейробластомы развилась вторичная опухоль – острый лимфобластный лейкоз. У 2 пациентов (1 получил только ПХТ, другой – сочетание ПХТ и хирургическое лечение) со 2-й и 3-й стадией заболевания отмечалось развитие локальных рецидивов. Они получили 2-ю линию терапии и сейчас живы в ремиссии по основному заболеванию.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей популяции 46% пациентов с нейробластомой относятся к группе наблюдения и отличаются хорошим прогнозом. ОВ и БСВ у этих пациентов составили 97 ± 2 и $93 \pm 3\%$, что соответствует данным литературы [8, 9].

Критерии отнесения к группе наблюдения (низкого риска) несколько отличаются у ведущих исследовательских групп, таких как COG (Северная Америка, Новая Зеландия и Австралия), SIOPEN (Европейская группа по изучению нейробластомы), GPOH (Германия, Швейцария, Австрия). Так как кооперативные группы использовали различные наборы прогностических факторов для определения групп риска пациентов с нейробластомой, трудно сравнивать эффективность терапии в разных исследованиях. В период между 1998 и 2004 гг. основные исследовательские группы завершили свои исследования пациентов группы низкого риска. Группа COG (COG P9641) показала, что одной операции достаточно для пациентов низкого риска со 2-й стадией заболевания [10]. SIOPEN, завершив исследование SIOPEN LNESG1, доказала, что всех пациентов со 2-й стадией болезни с локализованным операбельным заболеванием, кроме тех, у которых в опухолевых клетках имеется амплификация MYCN, можно успешно лечить только хирургическим вмешательством [11]. GPOH, проведя испытания GPOH NB95-S и NB97 и оценивая только младенцев в возрасте до 12 месяцев с локализованным MYCN-неамплифицированными опухолями, продемонстрировало возможность их лечения без цитотоксической химиотерапии [12]. Все исследовательские группы искали возможность отказаться от химиотерапии у пациентов с низким риском, за исключением случаев, когда у пациента были симптомы или признаки высокого риска, такие как амплификация MYCN.

Для унифицирования подходов к терапии была создана международная рабочая группа. Ею были собраны материалы для разработки системы классификации Международной группы риска нейробластомы (INRG) [13]. Создана новая система стадирования, основанная на определенных имиджевых факторах риска, а именно на характеристике опухоли на момент диагностики, а не на степени хирургической резекции, что позволяет провести стратификацию риска перед лечением [14, 15]. После чего была создана и новая система стратификации рисков.

Анализ данных 8800 пациентов, диагностированных в период с 1990 по 2002 г. в Северной Америке, Австралии, Европе и Японии, показал, что в данной когорте наиболее важными прогностическими факторами

были стадия INRG, возраст, гистологическая категория, степень опухолевой дифференцировки, статус MYCN, наличие 11q аберрации и плоидность опухолевых клеток. Эти характеристики легли в основу выделения групп очень низкого, низкого, среднего или высокого риска пациентов. Пациенты, отнесенные к категории очень низкого риска, имели 5-летнюю БСВ >85%, низкую БСВ от >75 до <85%, среднюю БСВ от >50 до <75% и высокую БСВ <50% [13]. Данные группы были внесены в таблицу по определению риска, которая была принята для стандартизации стратификации риска пациентов с нейробластомой, что влияло на объем последующего лечения.

Проведенный нами анализ лечения пациентов группы наблюдения показал достаточно хорошие результаты лечения. Однако следует отметить, что из 35 пациентов нашей группы, получавших ПХТ, симптомы ЖУС были только у 30. Это свидетельствует о том, что часть пациентов получила избыточную терапию. Наличие симптомов ЖУС было одной из основных причин, достоверно ухудшающих прогноз заболевания. Поэтому оптимизация подходов к терапии данных пациентов за счет более ранней диагностики на догоспитальном этапе, своевременное выявление симптомов ЖУС в специализированной онкологической клинике, быстрый выбор оптимального способа лечения и улучшение сопроводительной терапии пациентов с абдоминальной компрессией могут привести к улучшению результатов лечения пациентов из группы наблюдения. Все это возможно при создании и слаженной работе мультидисциплинарной команды специалистов, включающей детского онколога, детского хирурга, детского анестезиолога-реаниматолога, лучевого терапевта.

■ ВЫВОДЫ

1. Группу наблюдения составляют 46% пациентов с впервые выявленной нейробластомой в Республике Беларусь. В ней преобладают пациенты с локальными стадиями заболевания (91%). 57,5% пациентов этой группы – дети до 1 года.
2. Основным методом терапии пациентов данной группы является хирургическое лечение, при возможности, либо наблюдение, а затем хирургическое лечение (58,8%), которое обеспечивает для данной группы БСВ в 98%.
3. Наличие ЖУС является показанием к назначению низкодозной ПХТ пациентам и основным неблагоприятным фактором, влияющим на исход заболевания.
4. Развитие рецидива у данной категории пациентов – довольно редкое событие, которое не ухудшило ОВ у данной группы пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goodman M.S., Gurney J.G. (1999) Sympathetic nervous system tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. *National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub.* (eds. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G.), no 99, pp. 65–72. Available at: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>.
2. Spix C., Pastore G. (2006) Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*, vol. 42 (13), pp. 2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008
3. Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. (2021) Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. *Rossiiskij zhurnal detskoi onkologii, gematologii i immunologii*, vol. 1, no 8, pp. 35–42. Available at: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-35-42>.
4. Shusterman S., George R.E. (2009) Neuroblastoma. In *Oncology of Infancy and Childhood*, pp. 509–540. ISBN: 9781437721386
5. Park J.R., Eggert A. (2008) Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*, vol. 55 (1), pp. 97–120. doi: 10.1016/j.pcl.2007.10.014
6. Brodeur G.M. (1993) Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, vol. 11 (8), pp. 1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466
7. 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).
8. Matthay K.K., Maris J.M. (2016) Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, vol. 2, p. 16078. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.78>.
9. Newman E.A., Nuchtern J.G. (2016) Recent biologic and genetic advances in neuroblastoma: implications for diagnostic, risk stratification, and treatment strategies. *Semin Pediatr Surg*, vol. 25, pp. 257–264. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.007
10. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, pp. 1842–1848. doi:10.3390/children6020027
11. De Bernardi B., Mosseri V. (2008) Treatment of localised resectable neuroblastoma. *Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group*, vol. 99, pp. 1027–1033. doi: 10.1038/sj.bjc.6604640
12. Hero B., Simon T. (2008) Localized infant neuroblastoma often show spontaneous regression: Results of the prospective trials NB95-S. and NB97. *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, pp. 1504–1510. doi: 10.1200/JCO.2007.12.3349
13. Cohn S.L., Pearson A.D. (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, pp. 289–297. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785
14. London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G. (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, pp. 298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876
15. Avanzini S., Pio L. (2017) Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 64. doi:10.1002/pbc.26605

Подана/Submitted: 19.09.2021

Принята/Accepted: 12.10.2021

Контакты/Contacts: proleskai@mail.ru