

Перевод не рецензировался докторами.

Заболееваемость, выживаемость и лечение локализованной и метастатической нейробластомы в Германии, 1979-2015

Авторы: [Франк Бертольд](#)¹ (Frank Berthold), [Клаудия Шпикс](#)² (Claudia Spix), [Питер Каатч](#)² (Peter Kaatsch), [Фриц Ламперт](#)³ (Fritz Lampert)

¹Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Университет города Кёльн, ул. Керпенер, 62, 50924 Кёльн, Германия

²Институт медицинской биостатистики, эпидемиологии и информатики, Университетский медицинский центр Майнца, Майнц, Германия

³Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Университет города Гисен, Гисен, Германия

Краткий обзор

Значимость исследования

Всеобъемлющие долгосрочные клинические исследования полного спектра заболеваемости нейробластомой отсутствуют в литературе.

Цель исследования

Нашей целью было описать частоту заболеваемости, риск-профили, терапевтические подходы и результаты лечения всей когорты немецких пациентов, включая все стадии заболевания и группы риска.

Методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ эпидемиологических, клинических данных, а также результатов лечения всех пациентов с нейробластомой, которые участвовали в одном из шести последовательных национальных исследований в период между 1979 и 2015 годами.

Результаты

Из всех немецких пациентов с нейробластомой, учтенных в национальном детском канцер-регистре, девяносто семь процентов были зарегистрированы в одном из клинических исследований. Абсолютная частота диагностирования нейробластомы несколько увеличилась, тогда как средний возраст при постановке диагноза уменьшился. За исключением периода скрининга (1995-2000), оцениваемые факторы риска, такие как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень сывороточного ферритина, делеция хромосомы 1р и амплификация онкогена MYCN, оставались в значительной степени постоянными, за исключением увеличения случаев амплификации MYCN на стадии 4 у пациентов в возрасте ≥ 18 месяцев при сравнении протоколов NB97 (27%) и NB2004 (35%). 10-летняя общая выживаемость увеличилась у пациентов с нейробластомой 1-3 стадии с 83 до 91%, 4S стадии с 80 до 85%, а 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев с 2 до 38%. Доля пациентов со стадией 1-3, которые никогда не получали химиотерапию (ни в первой терапевтической линии, ни при рецидиве), увеличилась с 35 до 60%. Доля макроскопически полных хирургических резекций первичной опухоли снизилась как для общей популяции, так и для пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев. Влияние ответа на химиотерапию на исход лечения зависело от исследования. Общая доля смертности от токсичности проводимой во время протокола терапии составляла 6% для пациентов 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев и 2% для пациентов групп низкого или среднего риска. Наиболее частые отдаленные последствия лечения у пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев, о которых

сообщалось, это почечная дисфункция, гипотиреоз, нарушение слуха и вторичные злокачественные образования.

Вывод

Объем данных о зарегистрированных случаях, профилях риска и показателях выживаемости, консолидированных в ходе этого исследования за период более 37 лет, является полезной основой для будущих исследований подгрупп нейробластомы.

Ключевые моменты

Заболеваемость нейробластомой несколько увеличилась в Германии в период с 1986 по 2015 годы.

В целом безрецидивная и общая выживаемость значительно увеличились, хотя уровень выживаемости, достигнутый в группе высокого риска, по-прежнему является неудовлетворительным.

Улучшенное понимание групп риска привело к снижению интенсивности лечения в группе низкого риска и повышению интенсивности в группе высокого риска.

Введение

Нейробластома – это детский рак, который отличается значительной дивергентностью течения заболевания (*прим. пер.: большим числом вариантов развития*). Спонтанная регрессия, индуцированное химиотерапией или спонтанное созревание клеток, а также высокоагрессивное течение заболевания со способностью к быстрому росту и метастазированию в настоящее время наблюдаются у предсказуемого числа пациентов. В последние годы улучшилось понимание молекулярных характеристик нейробластомы и их ассоциирование с клиническими исходами [1, 2]. Это привело к созданию сложной системы со многими подкатегориями [3, 4]. Однако отсутствует всеобъемлющий обзор четко определенной национальной когорты для всего спектра проявлений заболевания.

Таким образом, целью данного исследования было описание частоты, профилей риска, методов лечения и исходов для общей когорты немецких пациентов с нейробластомой, включая все клинические стадии и группы риска. Данные этой работы могут обеспечить основу для будущих исследований, которые проводятся в основном в субкогортах пациентов с различными формами течения нейробластомы.

Пациенты и методы

Когорта анализируемых пациентов

Пациенты с первично диагностированными нейробластомами были зарегистрированы в первую очередь в Центральном немецком регистре детского рака в Университете Майнца. В случае если поле «желание участвовать в исследовании» было отмечено родителями или пациентом, исследовательский офис получал эту информацию, а затем взаимодействовал непосредственно с лечебными учреждениями (включая информированное согласие, рандомизацию и отчетность).

Эпидемиологическая Когорта. Показатели заболеваемости нейробластомой были рассчитаны за период 1986-2015 гг. на основе сопоставления 3811 случаев из немецкого детского канцер-регистра и ежегодных данных о численности детского населения Германии. Пациенты, давшие согласие на участие в исследованиях, но проживавшие за пределами Германии, были исключены. Число случаев заболевания до 1986 года было недостаточно полным для проведения эпидемиологического анализа.

Когорта протоколов исследований. Последовательно в национальных исследовательских протоколах NB79, NB82, NB85, NB90, NB97 и NB2004 Немецкого общества детской онкологии и гематологии (GPOH) было зарегистрировано 4459 пациентов. Данные были ретроспективно проанализированы. Пациенты составляют 96,6% всех пациентов, зарегистрированных в Центральном-германском регистре детского рака в Университете Майнца [5]. Период, включенный в оценку – с 1 июля 1979 года по 31 декабря 2015 года. Дата окончания приема данных для последующего наблюдения – 30 сентября 2016 года. Чтобы охватить весь спектр заболевания, ни один из зарегистрированных пациентов не был исключен, даже когда рекомендованные элементы лечения не могли быть применены. Все протоколы были утверждены комитетами по вопросам этики в университетах Гисена (NB79, NB82, NB85) или Кельна (NB90, NB97, NB2004) в качестве ведущего учреждения, и утверждение было подтверждено местными комитетами по этике. В исследование было включено 85 учреждений, принимавших пациентов на лечение и предоставлявших соответствующие данные в исследовательский офис. Информированное согласие было получено от участников по месту прохождения лечения и являлось необходимым условием для регистрации в исследованиях.

Критерии диагностики

Диагноз нейробластома был установлен в соответствии с международными критериями [6]. Диагностическая сцинтиграфия с мета-¹²³йод бензилгуанидином (mIBG) и оценка костного мозга были введены в регулярную диагностическую практику в 1985 году. Методы лучевой визуализации были оставлены на усмотрение местных врачей участвующих больниц. Цитология костного мозга оставалась стандартом для выявления инфильтрации опухолевых клеток в костный мозг на протяжении всего периода сбора данных. Иммуоцитохимия, используя окрашивание антителами анти-GD2, была введена в 1987 году как дополнительный инструмент. Метастазы в костях определялись путем проведения радиологических исследований с помощью рентгена или компьютерной томографии (КТ) в протоколах NB79-NB85 и путем оценки накопления радиофармпрепарата при сравнении результатов сцинтиграфии с ^{99m}Технецием и ¹²³I mIBG в протоколах NB90-NB97. В протоколе NB2004 исследования скелета выполнялись только путем проведения mIBG - сцинтиграфии. Трудность в дифференцировании поражения между костным мозгом и вовлечением кости при сцинтиграфии с mIBG привела к новому радиодиагностическому определению «остеомедуллярного метастазирования», которое включает костный мозг и кость. Цитология костного мозга не использовалась для определения «остеомедуллярного метастазирования». Внутричерепное метастазирование включало метастазы в мозг или мозговые оболочки, обнаружение опухолевых клеток в спинномозговой жидкости и значительное расширение опухолевого поражения из костей черепа в мозг. Таким образом, внутричерепной метастаз является более широким определением, чем внутримозговой метастаз.

Факторы риска и группы риска

Сывороточная лактатдегидрогеназа (ЛДГ, с 1979 г.) и сывороточный ферритин (с 1982 г.) исследовались в месте проведения лечения с использованием возрастных референсных значений для классификации как «аномальные» по сравнению с «нормальными» [7]. Амплификация MYCN (≥ 5 раз от нормы) анализировалась дважды в двух разных лабораториях с использованием двух из трех доступных методик (метод Саузерн-блоттинга, полимеразная цепная реакция - ПЦР, флуоресцентная гибридизация in situ - FISH) с 1990 года [8]. Статус хромосомы 1p (делеция, дисбаланс, норма) также определяли дважды методом FISH в двух разных лабораториях [9].

Определения групп риска в протоколах NB79, NB82 и NB85 основывались только на стадии (стадии 1-3 vs. 4S vs. 4). В протоколе NB90 дополнительные клинические факторы риска (уровень ЛДГ сыворотки, возраст ≥ 9 месяцев, и только биопсия первичной опухоли) позволили выделить в 3 стадии подгруппы A/B или C/D (представлены в [таблице S1](#) дополнительных материалов). Начиная с протокола NB90 и далее, при амплификации MYCN пациента относили

в группу высокого риска независимо от стадии. В протоколе NB2004 абберации хромосомы 1p (делеция, дисбаланс) для пациентов со стадиями 2 или 3 повышали группу риска от группы наблюдения к группе среднего риска. Младенцев с 4-й стадией нейробластомы рассматривали как пациентов группы высокого риска в протоколах NB79-NB97 и в качестве пациентов группы промежуточного риска в протоколе NB2004.

Для анализа выживаемости группа высокого риска была ограничена 4 стадией и возрастом ≥ 18 месяцев на момент постановки диагноза, а также при обнаружении амплификации MYCN независимо от возраста и стадии заболевания.

Стадирование

Стадирование по системе Эванс [10] было использовано в протоколах NB79-NB85 (римскими цифрами), а Международная система стадирования нейробластомы (INNS) [6] – для протоколов NB90-NB2004 (арабскими цифрами). Для простоты в этой статье обе системы стадирования представлены арабскими цифрами. Во всех протоколах Немецкая группа по нейробластоме включала в стадию 4S опухоли большего размера (стадия 3) и метастазы нестандартной локализации (например, отдаленные лимфатические узлы, поражения головного мозга, единичные небольшие остеоидные пятна поглощения mIBG, не типичные для картины болезни на стадии 4S). Это отличается от строгих определений стадии 4S, но соотносится с ее основным биологическим свойством – способностью к регрессии, и остается постоянным в течение периода исследования (за исключением расширения возрастных рамок с 12 до 18 месяцев в протоколе NB2004). По сравнению с другими исследованиями, немецкая группа относила к стадии 4S часть младенцев с характеристиками стадии 4, определенными INNS. Младенцы с четко выраженными метастазами в кости всегда классифицировались как 4 стадия.

Критерии ремиссии

Статус ремиссии по критериям Международной системы стадирования нейробластомы (INSS) [6] использовался проспективно в протоколах NB90-NB2004. Для пациентов в протоколах NB79-NB85 статус определялся только категориями «полная ремиссия» (ПР; полное исчезновение опухоли), «частичная ремиссия» (ЧР; исчезновение $> 50\%$, но определяется остаток опухоли), «нет ремиссии» ($< 50\%$ сокращения), и «прогрессия» (продолженный рост или новая опухоль). Состояние ремиссии оценивалось после трех курсов ПХТ в протоколах NB79-85, после четырех курсов ПХТ в протоколах NB90-97, и после двух курсов ПХТ в протоколе NB2004.

Скрининг на нейробластому

Скрининг мочи на метаболиты катехоламинов с целью раннего выявления нейробластомы предлагался детям в возрасте около 1 года в 6 из 16 немецких федеральных земель в период с 1995 по 2000 год [11].

Структура курсов химиотерапии и измерение временных интервалов

Подробная информация о назначениях и структуре курсов химиотерапии приведена в [таблице S1](#) дополнительных материалов.

Временные интервалы между курсами химиотерапии рассматривались как косвенный инструмент измерения дозовой интенсивности и токсичности. Это было возможно потому, что критерии для начала следующего цикла были более-менее сопоставимыми во всех протоколах.

Хирургическое лечение

Предполагалась полная резекция опухоли или максимальное удаление тканей опухоли, но при условии низкого риска хирургических осложнений и избегания калечащих операций (например,

нефрэктомии). Полная резекция определялась как макроскопически полное удаление опухоли, допускающая микроскопические остатки в оперированной области. Неполная резекция определялась как все случаи с макроскопической остаточной опухолью, описанной хирургом или рентгенологом. Биопсия относится к отбору образцов опухолевой ткани без удаления значительной части опухоли. Хотя агрессивность хирургического подхода снижалась на протяжении десятилетий, удаление живой опухоли (активно накапливающей контрастное вещество или mIBG) рекомендовалось на протяжении всех исследований.

Радиотерапия

Лучевая терапия применялась в группах высокого риска с нерезецированными первичными опухолями, которые в конце индукционной химиотерапии или во время консолидирующего лечения оценивались как живые ([Таблица S4](#) дополнительных материалов). В протоколе NB90 дополнительно облучали до четырех костных метастазов. В протоколах NB97 и NB2004 лучевая mIBG-терапия и чрескожное облучение были использованы как часть миелоаблативного режима, в случаях, если пациенты имели mIBG-положительные очаги (основная опухоль и/или метастазы) в конце индукционной химиотерапии. В протоколе NB85 пациенты получали 3 курса mIBG-терапии первой линии без пересадки гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение пациентов группы низкого и среднего риска

Терапевтические принципы для пациентов с заболеваниями групп низкого и среднего риска изложены в [таблицах S2](#) (стадии 1-3) и [S3](#) (стадия 4S) дополнительных материалов. В целом, терапевтическая сдержанность все шире применяется ввиду растущего признания значительного потенциала спонтанной регрессии нейробластомы. Первоначальное хирургическое вмешательство всегда рекомендовалось для удаления локализованной опухоли или, по крайней мере, для получения биоптата ткани для гистологической и молекулярной диагностики. Химиотерапия первой линии рекомендована при опухолях 1-й стадии только при амплификации MYCN онкогена.

В протоколах NB85 и NB90 при 2 стадии нейробластомы с поражением регионарных лимфатических узлов была снижена интенсивность проводимой химиотерапии. В протоколе NB97 пациенты с нерезецированной опухолью при 2 стадии получали четыре курса химиотерапии. В протоколе NB2004 химиотерапия давалась только пациентам с органо- или жизнеугрожающими симптомами (до облегчения симптомов).

Пациенты с опухолями 3 стадии относились к категории пациентов с «запущенной болезнью» в 1980-х и начале 1990-х годов и подвергались агрессивному лечению, что существенно отличалось от стратегии наблюдения пациентов в возрасте 0-1 год с 3 стадией, применимой в протоколах NB97 и NB2004. Пациенты 3 стадии (пациенты в возрасте ≥ 2 лет, абберация 1p и/или амплификация MYCN) проходили лечение в соответствии с рекомендациями для групп среднего или высокого риска

Младенцы с нейробластомой стадии 4S ([Таблица S3](#) в дополнительных материалах), у которых наблюдались органо- или жизнеугрожающие симптомы, немедленно получали химиотерапию для облегчения симптомов и индуцирования регресса. Лечение прекращалось, как только регистрировалось облегчение симптомов или был очевиден регресс образования.

Лечение пациентов группы высокого риска

Различные программы лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска представлены в [таблице S1](#) в дополнительных материалах. Подробная информация о циклах химиотерапии и других элементах лечения приведена в [таблицах S2](#) и [S4](#) соответственно. После диагностики назначался цикл химиотерапии, чтобы облегчить симптомы и вызвать ремиссию. При наличии остаточной опухоли после индукционной химиотерапии, хирургической резекции

или в случае нерезектабельности была рекомендована лучевая терапия. Последующая консолидирующая терапия с течением времени изменялась и включала интерферон β , анти-GD2 терапию моноклональными антителами, миелоаблативную терапию с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, поддерживающую химиотерапию и ретиноевую кислоту.

Отдаленные последствия

Отдаленные последствия были определены как побочные эффекты, о которых сообщалось в центральный исследовательский офис более чем через 1 год после постановки диагноза, без учета данных о проявлениях краткосрочной токсичности. Данные о диагностировании вторичных злокачественных новообразований включались без ограничения периода от момента диагностики и до окончания наблюдения или даты окончания приема данных, в зависимости от того, что произошло раньше. Система классификации общих терминологических критериев токсичности применялась не во всех протоколах, поскольку она ограничивала анализ. Местные врачи сообщали о случаях, которые они определяли как «значимые», для пациентов в протоколах NB79-NB85. В протоколах NB90 и NB97 использовались общие критерии токсичности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12], а в протоколе NB2004 использовались Общие терминологические критерии для неблагоприятных событий (СТСАЕ) версии 3.0 [13]. 2-4 степень токсичности были признаны значимыми. Только ототоксичность оценивалась по критериям Брока [14], где значимой считалась 3-4 степень токсичности.

Статистический анализ

(прим. пер.: приводится в оригинале в конце документа)

Результаты

Временные тренды заболеваемости и относительная частота включения участников в клинические исследования

Средний стандартизированный коэффициент заболеваемости нейробластомой на миллион детей в год в Германии в период с 1980 по 2015 год составлял 13,2 (минимум 8,7 [1981], неполная регистрация; максимум 17,8 [2000], последний год скринингового исследования). Для 1-3 стадии средний коэффициент заболеваемости составил 6,3 (минимум 3,3 [1981]; максимум 9,5 [2000]), для 4 стадии – 4,6 (минимум 2,6 [1985]; максимум 6,6 [2000]).

Кривая регрессии с поправкой на возраст (Рис. 1) показывает увеличение общего коэффициента заболеваемости нейробластомой в период скрининга (отношение частот (RR) 1,26; 95% доверительный интервал (CI) 1,17-1,36), с увеличением на 7% в течение 10 лет (отношение частот (RR)/10 лет 1,07; 95% доверительный интервал (CI) 1,03-1,12; данные скорректированы на период скрининга). Основной прирост обусловлен в основном стадиями 1-3 (отношение частот (RR) во время скрининга 1,40; 2010 г. по сравнению с 2000 г.; отношение частот (RR) 1,10; 95% доверительный интервал (CI) 1,04-1,15). Это было особенно очевидно для возрастной группы от 1 до < 2 лет с 1-3 стадией заболевания, которые показали рост на 20% с поправкой на скрининг в период с 2000 по 2010 год (отношение частот (RR) 2010 против 2000 1,20; 95% доверительный интервал (CI) 1,03-1,40). Заболеваемость нейробластомой 4 стадии (в возрастной группе < 1 года) увеличилась на 14% (отношение частот (RR) 2010 против 2000 1,14; 95% доверительный интервал (CI) 1,07-1,21), с выравниванием кривой в последние годы. В общей группе детей с нейробластомой 4 стадии ни в период скрининга, ни после него существенных изменений не наблюдалось (отношение частот (RR) 2010 против 2000 0,98, 95% доверительный интервал (CI) 0,91-1,06). Среди пациентов с 4 стадией пациенты в возрасте < 1 года показали небольшое увеличение на 3% за 10-летний период (отношение частот (RR) 1,03; 95% доверительный интервал (CI) 0,93-1,14) и для детей в возрасте от 1 до < 2 лет

наблюдалось снижение заболеваемости нейробластомой на 12% за 10-летний период (отношение частот (RR) 0,88; 95% доверительный интервал (CI) 0,75–1,03). В целом, изменений в заболеваемости пациентов с 4-й стадией не наблюдалось, в то время как наблюдалось увеличение случаев с локализованными стадиями и 4S стадией.

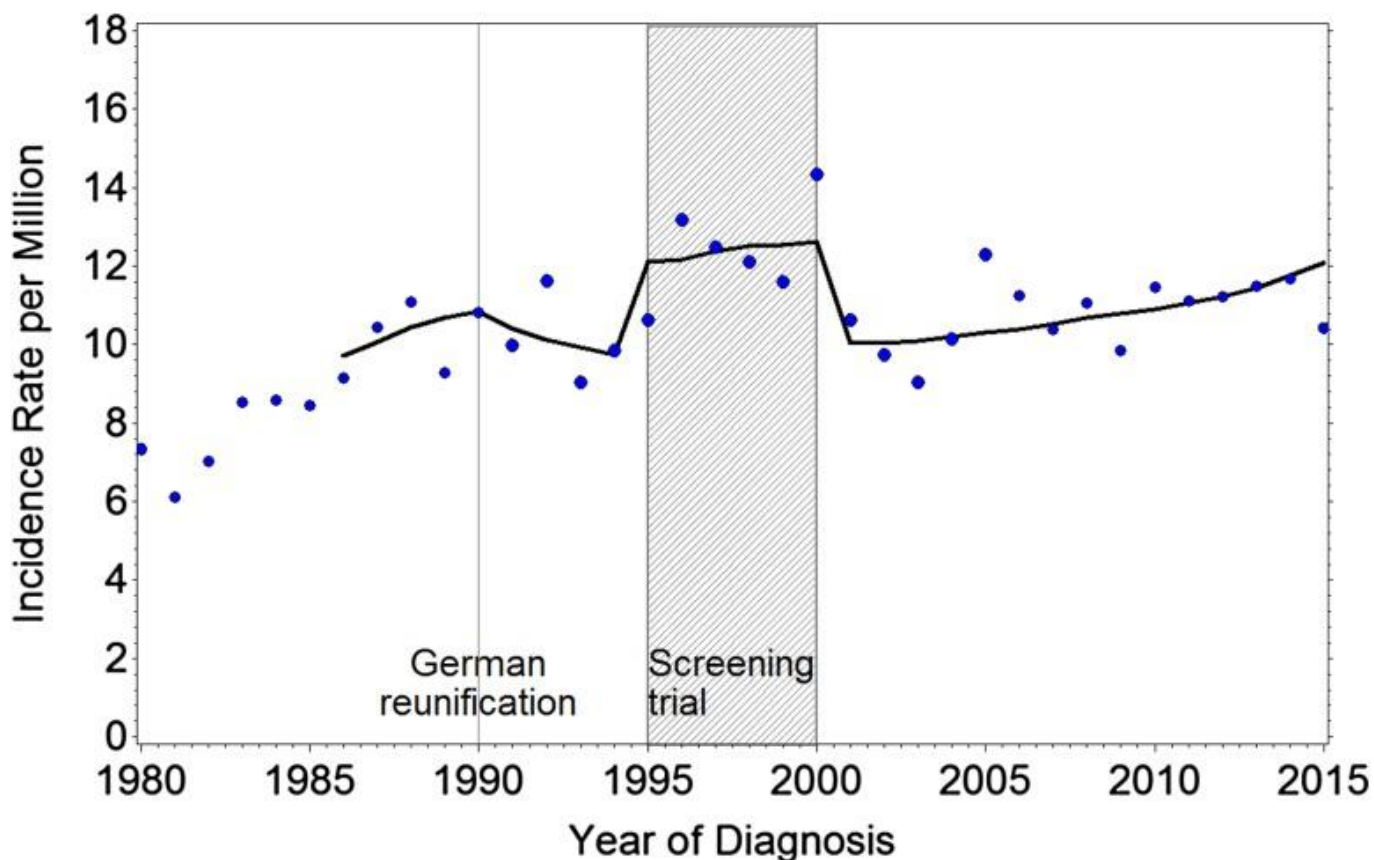


Рис. 1. Показатели заболеваемости нейробластомой на миллион детей в Германии 1980-2014 гг. в возрасте 0-14 лет. Тенденция соответствует 1986-2014 гг., с поправкой на распределение населения по возрасту, воссоединение Германии и скрининговый процесс

Процент пациентов, которые проживали в Германии, учтенных в национальном Немецком регистре детского рака в период 1980-2015 годов и участвовали в исследовательских протоколах нейробластомы, составил 96,6%. Охват был меньше в начале 1980-х годов, достиг более 90% в период 1985-1994 годов и неизменно составлял $\geq 98\%$ с 1995 по 2015 год.

Частота стадий, возраст на момент постановки диагноза и время до постановки диагноза

В общей сложности за период с 1979 по 2015 год в один из протоколов было включено 4463 пациента. В таблице 1 показано количество пациентов в каждом из исследований и относительное распределение по стадиям заболевания. Половина когорты (51%) имели локализованные/региональные стадии нейробластомы (1-3), примерно 11% - стадию 4S и 38% - стадию 4 заболевания. Доля стадии 1-3 выросла во время периода проведения скрининга нейробластомы [11].

Таблица 1. Распределение стадий по протоколам

Протокол	N ^a	Стадия 1–3 (%)	Стадия 4S (%)	Стадия 4 (%)
NB79	188	42.5	10.6	46.8
NB82	215	47.4	09.8	42.8
NB85	405	48.9	09.1	42.0

Протокол	N ^a	Стадия 1–3 (%)	Стадия 4S (%)	Стадия 4 (%)
NB90	933	48.2	10.1	41.7
NB97 ^b	1200	57.9	09.9	32.2
NB2004	1518	50.4	12.6	37.0
NB79–2004	4459	51.3	10.8	37.8

^a Данные о стадии заболевания неизвестны по четырем пациентам

^b Период проведения скрининга (1995-2000) и протокол наблюдения регрессии пациентов возрастной группы до 1 года (1995-2004) повлиял на распределение стадий в протоколе NB97

В последние годы нейробластома была диагностирована у пациентов в более раннем возрасте (таблица 2). Средний возраст диагностики снизился с 23 месяцев в течение 1980-1984 гг. до 15 месяцев в период с 2010-2014 гг. Снижение происходило непрерывно, но было особенно заметно во время и после периода скрининга нейробластомы (NB97 и NB2004). Медианный возраст при постановке диагноза теперь составляет 10 месяцев для стадий 1-3 и 32 месяца для стадии 4 (4 стадия, ограниченная возрастом пациентов на момент постановки диагноза ≥ 18 месяцев: 39 месяцев). Медианный возраст при диагностике заболевания 4S стадии составлял 2,5 месяца для всех 482 зарегистрированных пациентов.

Таблица 2. Средний возраст (месяцев) на момент постановки диагноза по периодам

Период	N	Стадии 1-3 и 4 для возраста < 18 месяцев		Стадия 4S		Стадия 4 для возраста > 18 месяцев		Все стадии	
		Медиана	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана	Min–max
1980–84	334	13.0	0–207	1.6	0.1–8	40.0	19.4–242	22.7	0–242
1985–89	413	13.3	0–231	2.0	0–15	38.6	18.2–143	19.0	0–231
1990–94	653	11.8	0–232	1.9	0–11	39.6	18.2–215	17.8	0–232
1995–99	820	13.5	0–206	2.1	0–11	43.5	18.3–250	15.1	0–250
2000–04	715	11.4	0–253	2.9	0–10	40.8	18.8–247	15.0	0–253
2005–09	684	11.4	0–248	3.9	0–16	42.1	18.3–255	16.1	0–255
2010–14	665	10.3	0–306	2.7	0–12	39.2	18.4–251	15.1	0–306
All	4284	12.2	0–306	2.5	0–16	40.6	18.2–255	16.1	0–306
Тест Джонкхиера-Терпстра		$P < 0.001$		$P = 0.005$		$P = 0.947$		$P < 0.001$	

Время от первого сообщенного симптома до постановки окончательного диагноза нейробластомы составляло 13 дней на стадии 4S; 21 день при заболеваниях с низким и средним уровнем риска; 30 дней в стадии 4 для пациентов в возрасте ≥ 18 месяцев; и 24 дня для всех пациентов. Для данного расчета исключены бессимптомные случаи. Частота бессимптомных случаев, обнаруженных во время обычных осмотров состояния здоровья или несвязанных заболеваний, постоянно увеличивалась с 12% (1980-1985) до максимума 44% в течение 1995-1999 годов (основной период скрининга). С 2000 по 2014 год частота диагностирования пациентов с бессимптомным течением оставалась высокой (34-36%).

Частота первичных и метастатических локаций

Процент пациентов с неизвестным очагом первичной опухоли снизился с 4,2 до 0,8% (таблица S6 дополнительных материалов). Всего в надпочечниках было обнаружено 50% первичных опухолей, 29% - в других участках брюшной полости (включая область малого

таза), 16% - в грудной клетке и 4% - в области шеи. Порядок расположения частот локации первичных участков оставался стабильным на протяжении всех исследований.

Частота зон метастатического поражения приведена в [таблице S7](#) дополнительных материалов. Пациенты с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев были представлены метастазами в костном мозге в 89% и метастазами в кости в 65% случаев. Лимфатические узлы были вовлечены в 21% случаев, печень в 13%, внутричерепные участки в 6%, легкие или плевра - в 5%, а кожа - менее 1%. В общей сложности 95% всех пациентов имели метастазы в костном мозге и/или костях (остеомедуллярное поражение). Этот показатель был чрезвычайно стабильным в течение исследований (диапазон 92-98%). Временные тренды наблюдались для более широкого выявления метастазов в костном мозге (методом цитологии и визуализации) и в области легких/плевры. Снижение частоты вовлеченности наблюдалось при метастазах в печени и поражении костей.

Частота выявления факторов риска

Определение амплификации MYCN было рекомендовано в качестве исходного диагностического инструмента для нейробластомы с 1990 года. В общей сложности 9% пациентов с локализованной нейробластомой, 10% со стадией 4S заболевания и 40% детей со стадией 4 в возрасте < 18 месяцев имели MYCN- амплифицированную нейробластому (таблица 3). Объединенная группа низкого и промежуточного риска (стадии 1-3 всех возрастов, стадия 4S, стадия 4 в возрасте < 18 месяцев) имела амплификацию MYCN в 13% случаев. Клиническая нейробластома высокого риска (стадия 4 в возрасте ≥ 18 месяцев) показала амплификацию MYCN в 31% случаев. В этой подгруппе наблюдалось увеличение регистрируемых случаев в сравнении протоколов NB97 (27%) и NB2004 (35%) ($p = 0,026$). Все другие различия не были статистически значимыми.

Таблица 3. Частота амплификации MYCN-онкогена у 3251 пациента с нейробластомой^a в соответствии с распределением по протоколам

Протокол	N	Стадия 1-3		Стадия 4S		Стадия 4 для возраста < 18 месяцев		Стадии 1-3/4S/4 для возраста < 18 месяцев		Стадия 4 для возраста > 18 месяцев		Все стадии	
		n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
NB90	630	30/301	10.0	8/62	12.9	25/65	38.5	63/428	14.7	60/202	29.7	123/630	19.5
NB97	1174	56/684	8.2	10/111	9.0	41/101	40.6	107/896	11.9	75/278	27.0	182/1174	15.5
NB2004	1447	59/714	8.2	21/175	12.0	52/130	40.0	132/1019	13.0	150/428	35.0	282/1447	19.5
Все	3251	145/1699	8.5	39/348	11.2	118/296	39.9	302/2343	12.9	285/909	31.3	587/3251	18.1

n - количество пациентов с MYCN - амплификацией в группе, N - кол-во пациентов в группе (по стадиям, по возрасту)

^a - данные о наличии MYCN амплификации отсутствуют по 398 пациентам (10,9%)

В таблице 4 показано, что у пациентов обнаружены аномальные уровни ЛДГ (у 60% пациентов), ферритина (у 36% пациентов) и aberrации хромосомы 1p (у 28% пациентов). У детей с заболеванием групп низкого и среднего риска (стадия 1-3, стадия 4S, стадия 4 в возрасте < 18 месяцев) было меньше аномальных показателей ЛДГ (46%), ферритина (24%) и aberrаций хромосомы 1p (21%), чем у пациентов со стадией 4 в возрасте ≥ 18 месяцев (ЛДГ аномальный у 92%, ферритин у 64% и aberrация хромосомы 1p у 50%). За исключением периода скрининга, который включал пациентов с более низким риском (исследование NB97), пропорции аномальных значений ЛДГ, ферритина и aberrаций хромосомы 1p не отличались между исследованиями, что указывает на то, что профиль риска пациентов с нейробластомой был в основном постоянным на протяжении всех исследований.

Таблица 4. Частота выявления риск-факторов при нейробластоме (любой стадии) по протоколам

Протокол	Повышенный ЛДГ		Повышенный ферритин		Аберрация или дисбаланс хромосомы 1p	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
NB79	62/84	73.8	2/5	40.0	NA	
NB82	122/181	67.4	59/151	39.1	NA	
NB85	222/349	63.6	128/312	41.0	NA	
NB90	557/875	63.7	270/749	36.0	100/325	30.8
NB97	611/1132	54.0	292/926	31.5	212/842	25.2
NB2004	858/1432	59.9	414/1110	37.3	399/1344	29.7
Все	2432/4053	60.0	1165/3253	35.8	711/2511	28.3
Тест Кохрейна-Армитажа	<0.001		0.292		0.512	

ЛДГ - лактатдегидрогеназа, n - количество пациентов с завышенным значением в сравнении с нормой по возрасту, N - количество пациентов, по которым есть данные, NA - неприменимо

Процент ремиссии после индукционной химиотерапии

На рисунке 2 показаны категории достигнутой ремиссии после индукционной химиотерапии для пациентов с 4 стадией в возрастной группе ≥ 18 месяцев в ходе исследования. Учитывая все протоколы вместе, 16% пациентов достигли полной или очень хорошей частичной ремиссии после начальной химиотерапии (6-29%), а 78% достигли частичной или смешанной ремиссии или стабилизации болезни (диапазон 61-89%). В 6% (диапазон 2-10%) наблюдались прогрессирование опухоли или смерть. Наблюдались значительные колебания результатов между протоколами; однако улучшения с течением времени обнаружено не было.

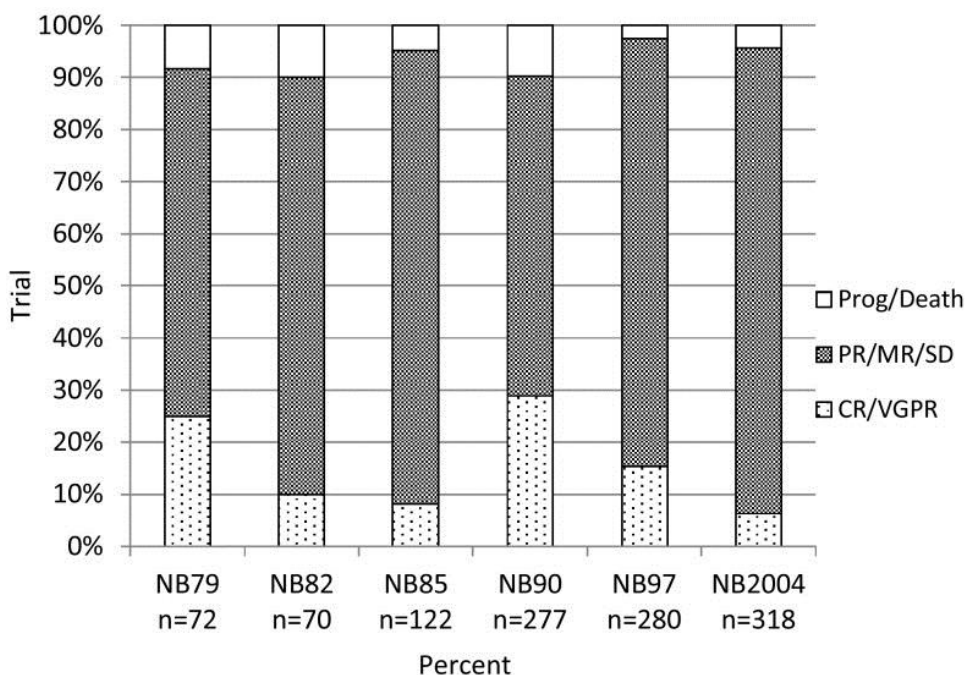


Рис 2. Частота достижения ремиссии после индукционной химиотерапии по категориям у 1139 пациентов с нейробластомой стадии 4 в возрасте ≥ 18 месяцев с распределением по протоколам. CR- полная ремиссия, MR - смешанный ответ, PR - частичная ремиссия, SD - стабильная болезнь, VGPR - очень хорошая частичная ремиссия

Частота объемов первичной резекции опухоли

Полное макроскопическое удаление с микроскопическими остатками и без них было достигнуто у 64% из 3985 оцениваемых пациентов (все стадии, в случае более чем одной операции учитывался лучший результат). У 22% была проведена неполная резекция до максимально возможной степени иссечения, а у 14% пациентов была проведена биопсия. Сравнение протоколов NB97 и NB2004 показало снижение количества полных резекций (с 70 до 55%), доля неполной резекции увеличилась (с 20 до 23%), доля биопсии увеличилась (с 10 до 22%).

Детали резектабельности для регионарных стадий 1, 2, 3 и для стадии 4S не представлены в данном отчете из-за влияния спонтанной регрессии на хирургическое решение. В случае пациентов с болезнью 4 стадии в возрасте ≥ 18 мес. у 63% больных первичная опухоль была полностью удалена, у 27% проведена неполная резекция, а у 10% больных выполнена только биопсия. Полные резекции достигли максимума 75% в протоколе NB97 (неполные резекции 18%, биопсии 7%), но уменьшились в последнем протоколе NB2004 (58% полная, 32% неполная, 9% биопсия) (Рис. 3).

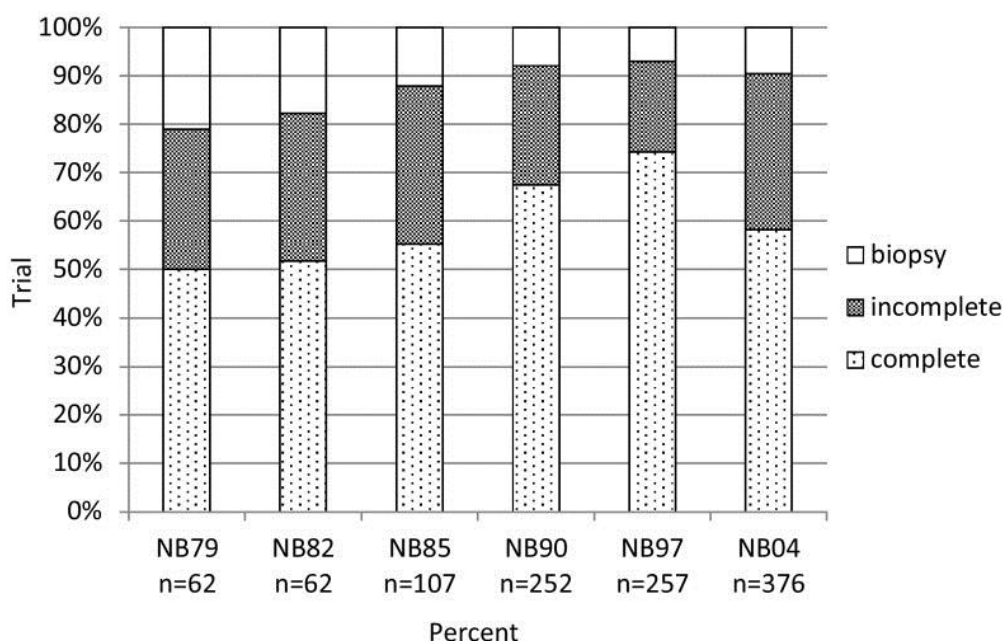


Рис. 3. Степень хирургической резекции с распределением по протоколам у 1116 пациентов с нейробластомой 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев. полная - макроскопически полная резекция с микроскопическими остатками и без них, неполная - макроскопическая неполная резекция, биопсия - только забор биоптата, без резекции опухоли. Если выполнялось более одного хирургического вмешательства, учитывали только наилучший достигнутый результат

Частота применения щадящего режима химиотерапии для пациентов группы низкого и среднего риска

Концепция избегания химиотерапии применяется к все большему числу пациентов (таблицы [S2](#) и [S3](#) дополнительных материалов). На рис. 4 показан возрастающий процент пациентов, которые никогда не получали химиотерапию ни на начальном этапе лечения, ни в случае рецидива или прогрессии в процессе терапии второй линии. В исследованиях NB79 и NB82 17% пациентов с 4S стадией и 35% с 1-3 стадией заболевания (все возрасты) не получали химиотерапию. Показатели возросли до 41% для стадии 4S и до 60% для стадии 1-3 (NB 2004).

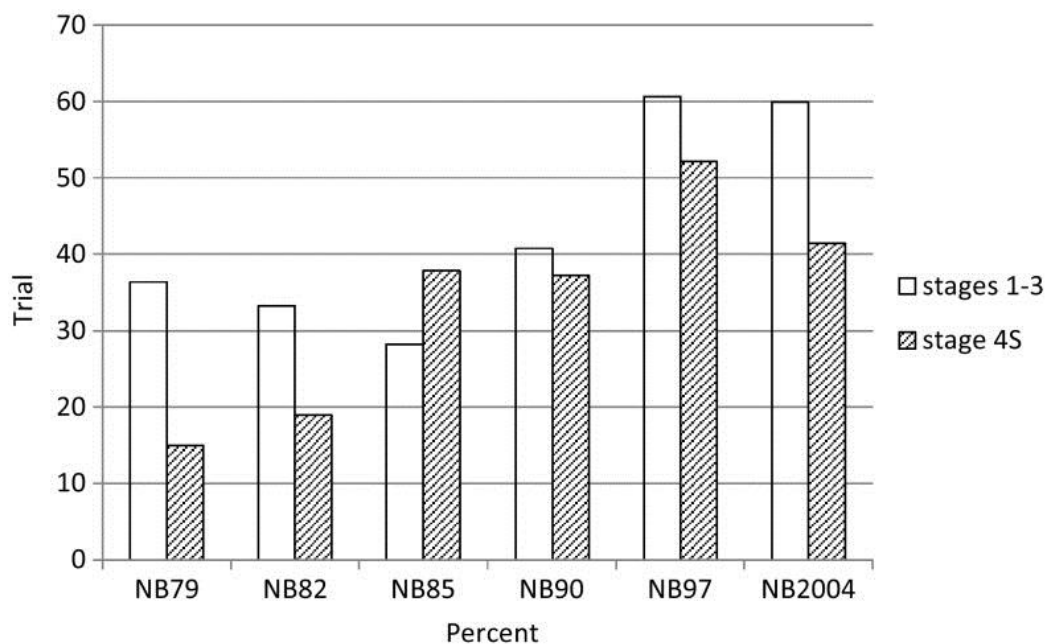


Рис. 4. Пациенты без химиотерапии (ни после первоначальной постановки диагноза, ни после рецидива) (включая пациентов группы промежуточного риска и детей с противорецидивной терапией). Стадия 1-3 (низкий и средний риск, $n / N = 1130/2290$) и 4S ($n / N = 193/482$)

Бессобытийная и общая выживаемость

10-летняя бессобытийная выживаемость всех 4463 пациентов составила 57%, увеличившись с 44% (NB79) до 55% (NB2004). 10-летняя общая выживаемость в среднем составляла 67% для всех пациентов, увеличившись с 46% (NB79) до 72% (NB2004) (рис.5 а, b; таблицы [S8](#) и [S9](#) дополнительных материалов).

Выживаемость в зависимости от стадии заболевания. У детей с локализованной нейробластомой (стадия 1-3) были одинаковые показатели бессобытийной выживаемости на протяжении всех протоколов. Общая выживаемость увеличилась примерно на 8% ([таблица S9](#) дополнительных материалов), хотя интенсивность терапевтического воздействия уменьшилась ([таблица S2](#) дополнительных материалов).

Показатель 10-летней бессобытийной выживаемости среди младенцев со стадией 4S составил 74% , а общей выживаемости 85%. Самая низкая 10-летняя бессобытийная выживаемость составляла 67% (NB82), а самая высокая – 76% (NB97 и NB2004). Показатели 10-летней общей выживаемости увеличились с 71% (NB82) до 87% (NB2004), несмотря на снижение интенсивности химиотерапии ([таблица S3](#) дополнительных материалов).

Показатели 10-летней бессобытийной выживаемости у пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев с амплификацией MYCN и без нее улучшились с 3% (NB79) до 29% (NB97) и 24% (NB2004). 10-летняя общая выживаемость увеличилась с 2% (NB79) до 33% (NB97) и 38% (NB2004) (рис.5 с, d; таблицы [S8](#) и [S9](#) дополнительных материалов).

Зависимость выживаемости от амплификации MYCN-онкогена. На рис. 5 e, f показано, что результат был хуже у пациентов с амплификацией MYCN и 4-й стадией в возрасте ≥ 18 месяцев (10-летняя бессобытийная выживаемость 21%, 10-летняя общая выживаемость 26%) по сравнению со стадиями 1, 2, 3, 4S и 4 в возрасте < 18 месяцев (10-летняя бессобытийная выживаемость 37%, 10-летняя общая выживаемость 48%) (лог-ранк тест для бессобытийной выживаемости $p = 0,005$, для общей выживаемости $p = 0,002$). В группе с амплификацией MYCN бессобытийная выживаемость не варьировалась в зависимости от отдельных стадий 1, 2, 3 и 4S (диапазон 40-51%), за исключением пациентов со стадией 4 в возрасте < 18 месяцев, у

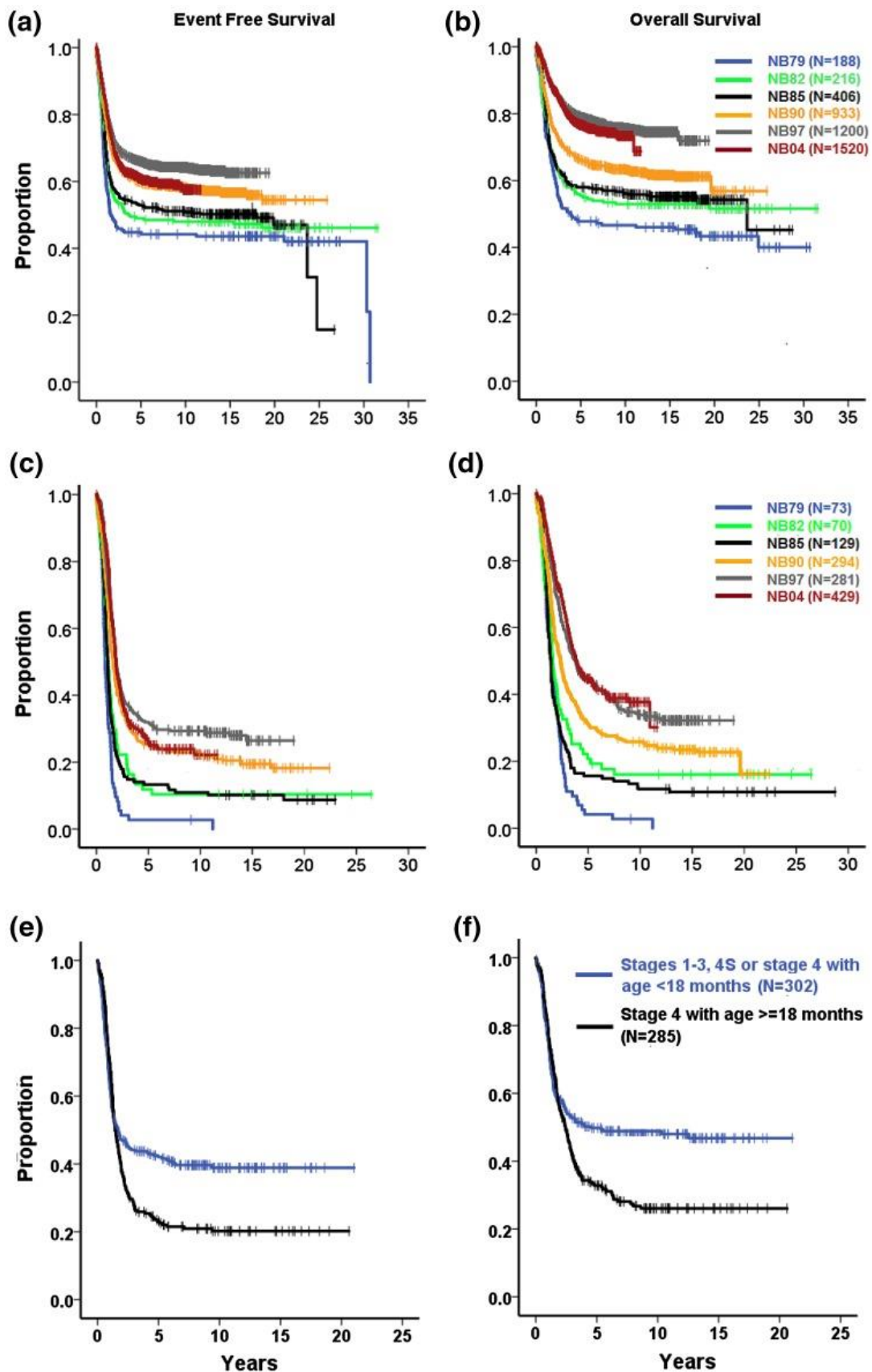


Рис. 5. Процедура оценки Каплана-Мейера. **a, b** - все пациенты с нейробластомой (NB79-NB2004; $n = 4463$) с разбивкой по протоколам: **a** - безрецидивная выживаемость, **b** - общая выживаемость; **c, d** - выживаемость пациентов 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев на момент постановки диагноза (NB79-NB2004; $n = 1276$) с разбивкой по протоколам: **c** - безрецидивная выживаемость, **d** - общая выживаемость; **e, f** - MYCN-амплифицированная нейробластома, все стадии и возраста (NB90-NB2004; $n = 586$): **e** - безрецидивная выживаемость, **f** - общая выживаемость. Лог-ранг тесты, **a-f** $p < 0,001$

которых была более низкая 10-летняя бессобытийная выживаемость (29%) ([таблица S8](#) дополнительных материалов). Общая выживаемость же, напротив, зависела от стадии в случаях обнаружения амплификации MYCN: 10-летняя общая выживаемость составляла 92% для 1 стадии, 57% и 56% для стадий 2 и 3, 41% для стадии 4S и 37% для стадии 4 в возрасте < 18 месяцев (лог-ранк $p < 0,001$) ([таблица S9](#) дополнительных материалов). Примечательно, что частота амплификации MYCN в группе пациентов со стадией 4 в возрасте < 18 месяцев составляла 40% (таблица 3).

Если онкоген MYCN не был амплифицирован, у детей со стадией 4 в возрасте > 18 месяцев показатели общей и бессобытийной выживаемости были явно хуже по сравнению со всеми другими стадиями/возрастными группами ([рис. S2](#), [таблицы S8](#) и [S9](#) дополнительных материалов). Рецидивы или прогрессирование не обязательно были фатальными в этих когортах, например, нейробластома стадии 3 без амплификации MYCN имела 10-летнюю бессобытийную выживаемость 64% и 10-летнюю общую выживаемость 86%.

Статистика выживаемости в зависимости от степени ремиссии на 4 стадии в возрастной группе ≥ 18 месяцев и среди пациентов группы высокого риска. Влияние степени достигнутой ремиссии на выживаемость показано на [рис. 6 а, б](#) для 1139 пациентов с нейробластомой 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев (все протоколы NB79-NB2004). У детей с частичной ремиссией/смешанным ответом/стабильным заболеванием уровень 10-летней бессобытийной выживаемости составил 21% по сравнению с 32% для пациентов с полной ремиссией/очень хорошей частичной ремиссией (лог-ранк тест $p = 0,002$). Показатели 10-летней общей выживаемости составляли 27% для группы с частичной ремиссией/смешанным ответом/стабильным заболеванием и 36% для пациентов с полной ремиссией/очень хорошей частичной ремиссией (лог-ранк тест $p = 0,021$).

Влияние статуса ремиссии на выживаемость зависело от протокола, причем в протоколах NB90 и NB2004 выявлена корреляция статуса ремиссии с бессобытийной выживаемостью, а для протоколов NB90, NB97 и NB2004 с общей выживаемостью. Влияние на бессобытийную выживаемость не было выявлено в протоколах NB79, NB82, NB85 и NB97 и не влияло на общую выживаемость в протоколах NB79, NB82 и NB85.

Данные для определения точных категорий ремиссии были доступны с 1990 года. Группа пациентов с полной ремиссией имела лучшие показатели бессобытийной и общей выживаемости, но была небольшой (6,1% пациентов). Кривые бессобытийной и общей выживаемости не отличались в группах с полной и очень хорошей частичной ремиссией в протоколах NB90 и NB 2004. Только в протоколе NB97 у пациентов с полной ремиссией показатели общей и бессобытийной выживаемости были лучше, чем у пациентов с очень хорошей частичной ремиссией. Категории пациентов в группах «частичный ответ» (2,4% всех пациентов) и «стабильная болезнь» (3,3% всех пациентов) были сгруппированы вместе с категорией «частичная ремиссия» (68,7%).

Группа пациентов высокого риска продемонстрировала аналогичные результаты: у пациентов с частичной ремиссией/смешанным ответом/стабильной болезнью была более низкая бессобытийная и общая выживаемость по сравнению с пациентами с полной ремиссией/очень хорошим частичным ответом ($n = 1126$, NB90, NB97, NB2004, лог-ранк $p < 0,0001$).

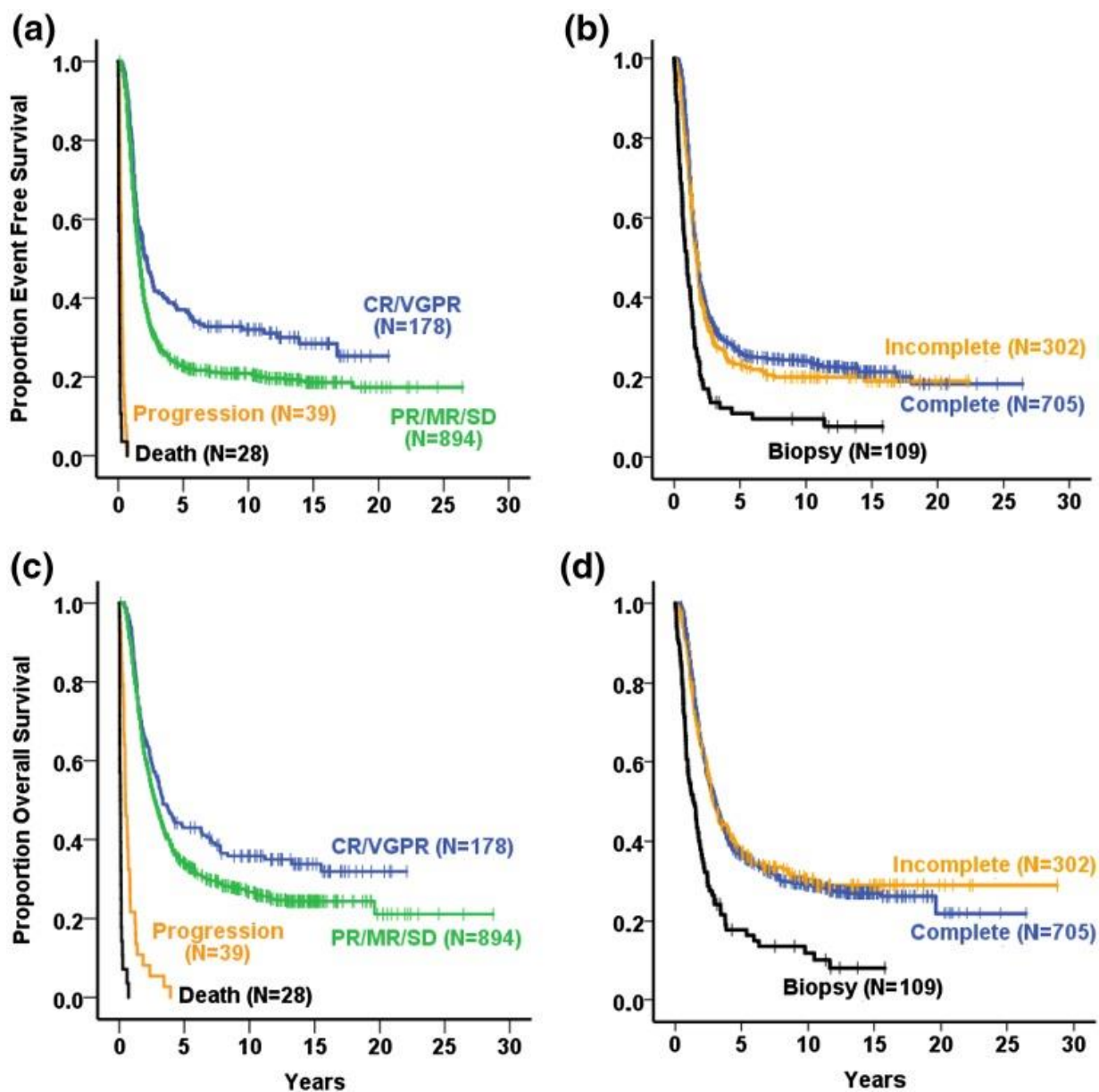


Рис.6 Процедура Каплана-Мейера для пациентов с 4 стадией нейробластомы в возрасте ≥ 18 месяцев (NB79-NB2004; $n = 1139$) по категориям ремиссии (a, c) и по степени хирургической резекции (b, d): **a** - бессобытийная выживаемость (лог-ранк тест полная ремиссия /очень хорошая частичная ремиссия vs. частичная ремиссия смешанный ответ / стабильная болезнь $p = 0,002$), **c** - общая выживаемость (лог-ранк тест полная ремиссия / очень хорошая частичная ремиссия vs.частичная ремиссия / смешанный ответ / стабильная болезнь $p = 0,021$); стадия 4 в возрасте ≥ 18 месяцев по наилучшему достигнутому уровню хирургической резекции (NB79-NB2004; $n = 1116$): **b** - бессобытийная выживаемость (лог-ранк тест биопсия vs. неполная резекция $p < 0,001$, неполная резекция vs. полная резекция $p = 0,807$), **d** - общая выживаемость (лог-ранк тест биопсия vs. неполная резекция $p < 0,001$, неполная резекция vs. полная резекция $p = 0,270$). CR - полная ремиссия, MR - смешанный ответ, PR - частичная ремиссия, SD - стабильная болезнь, VGPR - очень хорошая частичная ремиссия

Выживаемость в зависимости от степени первичной резекции опухоли у пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев. Рисунок 6 с, d показывает, что если «биопсия» была наилучшим достигнутым результатом для пациентов с 4 стадией заболевания в возрасте ≥ 18 месяцев, то 10-летняя бессобытийная (10%) и 10-летняя общая выживаемость (12%) были хуже, чем с более высокой степенью резекции (неполное удаление: 20% бессобытийная выживаемость, 30% общая выживаемость, макроскопически полное удаление: 24% бессобытийная выживаемость, 29% полная выживаемость). Полное или неполное удаление не было статистически значимым в общей группе всех пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев или в отдельно взятых

протоколах, за одним исключением: в протоколе NB82 полная резекция (n = 32) коррелировала с лучшей бессобытийной и общей выживаемостью, чем неполная резекция (n = 19) (лог-ранк для бессобытийной выживаемости $p = 0,017$, для общей выживаемости $p = 0,025$).

Токсичность

Частота смертности от токсичности лечения. В таблице 5 показано, что доля смертности от токсичности проводимого лечения составила 6% для пациентов с нейробластомой 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев (максимальное значение - 11,6% в протоколе NB85, минимальное значение - 3,8% в протоколе NB2004). Большинство смертей в этой группе были вызваны химиотерапией (включая миелоаблативную химиотерапию - 88%), некоторые – хирургическими осложнениями (9%) и редко по другим причинам (3%). У детей со стадией 1, 2, 3, 4S или стадией 4 в возрасте < 18 месяцев на момент постановки диагноза (группы низкого и среднего риска) доля смертности от токсичности проводимой терапии составляла 2% (максимум - 9,9% в протоколе NB79, минимум - 1% в протоколе NB2004). В этой группе химиотерапия была причиной смертности в 41% случаев, хирургических осложнений - 38%, а по другим причинам - 22%. Снижение частоты смертности в более поздних протоколах является значительным. Включение случаев смерти от опухоли/химической токсичности (в случаях, когда невозможно разделить причины «от токсичности» и/или «от прогрессирования опухоли») добавляет 2% к группе высокого риска и 1% к группе со стадиями 1, 2, 3, 4S или 4 в возрасте < 18 месяцев.

Таблица 5 Частота смертности в зависимости от протокола

	Стадии 1–3/4S/4 в возрасте < 18 мес.				Стадия 4 в возрасте ≥ 18 мес.			
	От токсичности		От токсичности и опухоли		От токсичности		От токсичности и опухоли	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
NB79	10/115	8.8	1/115	0.9	5/73	6.8	2/73	2.7
NB82	4/145	2.8	5/145	3.4	5/70	7.1	3/70	4.3
NB85	8/276	2.9	2/276	0.7	15/129	11.6	1/129	0.8
NB90	25/639	3.9	6/639	0.9	20/294	6.8	7/294	2.4
NB97	13/919	1.4	3/919	0.3	15/281	5.3	5/281	1.8
NB2004	12/1091	1.1	4/1091	0.4	16/425	3.8	7/425	1.6
Все	72/3185	2.3	21/3181	0.7	76/1272	6.0	25/1272	2.0
Тест Кохрейна-Армитажа	$P = 0.010$				$P = 0.001$			

Оценка статуса MYCN стала доступна с 1990 года: доля смертей ввиду лечения среди пациентов группы высокого риска составила 4,4% (90% - от химиотерапии, 9% - от хирургических вмешательств и их осложнений, 1% - по другим причинам). Среди детей с нормальным статусом MYCN и низким и средним уровнями риска доля смертей составляла 1% (22/2042, 54% - от хирургических вмешательств и их осложнений, 41% - от химиотерапии, 5% - по другим причинам).

Временные интервалы между курсами химиотерапии как показатель токсичности. Средний интервал времени от первого дня первого курса до первого дня второго курса химиотерапии составлял 24 дня (все протоколы). Интервал времени увеличился до 26 дней со второго по третий цикл (день 1 / день 1). Интервалы составляли 21/23 дня в протоколе NB79, 23/23 дня для NB82, 26/28 дней для NB85, 28/28 дней для NB90, 23/24 дня для NB97 и 24/25 дней для NB2004.

Частота отдаленных последствий. Наиболее частые отдаленные осложнения среди всех 3869 пациентов с продолжительностью жизни более 1 года с момента постановки диагноза – это дисфункция почек (5,9%), гипотиреоз (4,7%), нарушения слуха (4,1%), деформации позвоночника (3,1%), вторичные злокачественные новообразования (2,0%), другие аномалии

развития, например, задержка роста (1,8%), дисфункция печени (1,1%), сердечная недостаточность (0,9%) и неврологические осложнения (0,4%).

В таблице 6 показана частота возникновения отдаленных осложнений, данные ограничены группой пациентов с 4 стадией заболевания в возрасте ≥ 18 месяцев. Порядок распределения видов осложнений по частоте регистрации аналогичен, но частота возникновения в данной группе значительно выше. Были замечены различия в частоте возникновения отдельных осложнений между протоколами. Почечная дисфункция чаще всего наблюдалась в протоколе NB90 и затем уменьшалась. Напротив, гипотиреоз и нарушения слуха выявлялись все чаще. Чрезвычайно высокая доля вторичных злокачественных новообразований (8,9%) наблюдалась в исследовании NB90, главным образом в подгруппе пациентов, получавших поддерживающую химиотерапию в рамках исследовательского протокола. Вторичная опухоль у таких пациентов была диагностирована в периоде до 22 лет после постановки первого диагноза. После закрытия этого исследования риск снизился до 1-2% (максимальное время наблюдения было 19 лет).

Таблица 6. Зарегистрированные отдаленные последствия у пациентов с 4 стадией в возрасте > 18 месяцев, которые прожили ≥ 1 год после постановки диагноза

Протокол	NB79	NB82	NB85	NB90	NB97	NB04	Все
N	46	47	91	235	250	364	1019
Нарушения почечной функции	0	2.1	4.4	19.6	13.2	4.7	9.9
Дисфункция щитовидной железы	0	0	3.3	4.7	10	16.2	9.6
Потеря слуха	0	0	1.1	3.8	8.4	10.2	6.7
Вторичные злокачественные образования ^a	0	0	1.1	8.9	1.2	1.9	3.1
Нарушения роста	0	4.3	2.2	4.7	2	1.9	2.6
Печеночная дисфункция	0	0	0	3	1.6	4.1	2.6
Деформация позвоночника	0	0	2.2	4.7	1.6	0.8	2
Кардиоваскулярная дисфункция	0	2.1	1.1	2.1	1.6	0.8	1.4
Неврологические нарушения	0	0	0	0.4	0.8	0.5	0.5

Данные представлены в %

^a Вторичное злокачественное заболевание без ограничений по времени: в любое время после постановки диагноза (среднее время наблюдаемых случаев 70 месяцев, минимум 12 месяцев, максимум 253 месяца)

Обсуждение результатов

Уровень заболеваемости нейробластомой изменился, интенсивность лечения была как снижена, так и повышена, а также за последние несколько десятилетий в Германии повысилась выживаемость. Преимущество данного исследования заключается в том, что относительная частота участия в шести последовательных национальных клинических исследованиях пациентов, учтенных в центральном Немецком детском канцер-регистре Университета в Майнце, составила 97%. Все исследования были посвящены изучению диагноза «нейробластома» в целом, без ограничения по отдельным подгруппам.

В данном исследовании необходимо учитывать несколько оговорок. Количество пациентов, которые не были включены в Немецкий детский канцер-регистр, неизвестно, и хотя доля включения после конца 1980-х годов предположительно превышает 95%, эта величина является гипотетической. Частота участия в клинических исследованиях также была не 100%. Таким образом, анализируемая когорта может считаться репрезентативной, но остается неполной. Более того, ежегодное количество регистрируемых пациентов в Германии статистически мало, а временной интервал проведения каждого из исследований и соответствующее число вовлеченных в каждое из шести исследований пациентов различаются значительно. Диагностические инструменты, такие как радиологическая визуализация, гистологические, цитологические, биохимические и молекулярные техники, были значительно усовершенствованы с 1979 по 2015 год, и хотя ключевые исследования подвергались

централизованному пересмотру, были исключения, и не для всех пациентов процедуры были пересмотрены централизованно. Только три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) было проведено для пациентов группы высокого риска в рассматриваемый период. Не все пациенты получили рекомендованное лечение, и степень соответствия рекомендациям протокола не подвергалась оценке (для возможности оценки непредвзятой выборки пациентов). Не делалось различий между «лечением по протоколу» и «нарушением протокола» (в части дозирования препаратов, исключения препаратов, использования других лечебных элементов и т.д.). Наконец, не учитывалось развитие профессиональных навыков медперсонала («багаж знаний»), например, понимание хирургами целесообразного уровня агрессивности вмешательства, лечение нейтропенической лихорадки педиатрами и т.д.

Изменение уровня заболеваемости

Наблюдаемое увеличение заболеваемости нейробластомой на 7% каждые 10 лет, в частности, для 1-3 стадий и стадии 4S, на самом деле не свидетельствует о том, что в Германии стали больше болеть нейробластомой. Принципиальная возможность спонтанной регрессии опухолей низкого риска хорошо известна. С учетом повышения примерно в 2 раза уровня заболеваемости нейробластомой в тех регионах, где есть программы скрининга нейробластомы, можно предположить, что и в тех регионах, где скрининговые программы отсутствуют, развивались и затем спонтанно регрессировали недиагностированные случаи [11]. По завершении скрининговой программы в Германии частота заболевания продолжала оставаться на уровне выше, чем до начала программы. Вполне вероятно, что повышение онконастороженности и улучшенные диагностические средства могли сыграть роль в этом увеличении. Сравнение с данными заболеваемости из достаточно больших и надежных регистров (Австралия, Канада, Нидерланды, Норвегия, Швейцария, Англия, Уэльс, регистр SEER белого населения США) показывает, что наблюдалось общее увеличение диагностирования нейробластомы, за исключением Норвегии и Швейцарии [16, 17]. Самый большой рост был зафиксирован в Германии и Канаде, в обеих из которых проводилась скрининговая программа.

Была зафиксирована значительная разница между уровнем заболеваемости в разных странах. Стандартизированный коэффициент заболеваемости нейробластомой на 1 миллион населения в возрасте 0-14 лет варьировался: 3,8 (Мексика), 4,7 (Чили), 5,9 (Бразилия), 8,3 (Аргентина), 9,1 (Уругвай), 10,4 (США), 10,9 (Европа), 13,7 (Германия) [18]. Было сделано допущение о взаимосвязи уровня заболеваемости нейробластомой и социальноэкономического статуса [19]. В районах, не входящих в крупные агломерации (США), возможными причинами более низкой заболеваемости стали недоучет и экологические факторы [20]. Причины повышения заболеваемости пациентов группы низкого риска в Германии могут быть связаны с диагностической настороженностью, но остаются неясными.

Повышение частоты болезни 4 стадии у младенцев до года и сокращение у детей между 1 и 2 годами может быть связано с более ранним диагностированием.

Смещение сроков в сторону более ранней постановки диагноза

Наблюдаемое снижение медианы среднего возраста на момент постановки диагноза (с 23 до 15 месяцев на всех стадиях) в основном было обусловлено более ранней диагностикой пациентов групп с низким и средним уровнем риска (таблица 2). Если когорта пациентов с 4 стадией была ограничена группой высокого риска в возрасте ≥ 18 месяцев, средний возраст на момент постановки диагноза оставался на уровне 41 месяца. Проект проведения скрининга в возрасте 1 года, направленного на выявление нейробластомы, уже продемонстрировал отсутствие влияния скрининга на изменение количества выявленных случаев нейробластомы у пациентов группы высокого риска [11]. В этом исследовании добавляется, что статистический возраст постановки диагноза пациентов группы высокого риска остался неизменным.

Увеличение медианы возраста у младенцев со стадией 4S на 1 месяц может быть объяснено

диагностическим сдержанностью. День взятия биоптата считался днем установления диагноза, а проведение биопсии чаще откладывались именно в когорте пациентов младенческого возраста с низким уровнем риска. Следует учитывать, что диагностические критерии для стадии 4S в Германии расширены, что отражается, например, на более высоком проценте случаев установления 4S стадии в Германии (11%) по сравнению с другими странами, такими как Италия (8%) [21].

Более раннюю диагностику для всех случаев нейробластомы не следует путать с началом роста нейробластомы у пациента.

Изменения в локализации заболевания и проявлениях факторов риска

Между различными протоколами не было выявлено значительных различий в локализации заболевания и составе групп риска, за некоторыми исключениями. Количество неизвестных первичных очагов заболевания уменьшилось, что, вероятно, было связано с улучшением методов радиологической визуализации. Снижение случаев поражения метастазами печени (с 25 до 10%) и увеличение обнаружения метастазов в легких/плевре (с 3 до 6%) нельзя объяснить. Пропорции аномального повышения ЛДГ, ферритина и абберрации хромосомы 1p оставались в значительной степени постоянными между исследованиями, за исключением протокола NB97 с его более высокой долей пациентов низкого риска

Причина увеличения зарегистрированных случаев амплификации MYCN только в группе 4 стадии в возрасте ≥ 18 месяцев с 27% (NB97) до 35% (NB2004) неясна. Различие в результатах лабораторных исследований маловероятно, поскольку присвоение категории «амплифицированный MYCN» или «неамплифицированный MYCN» требовало последовательной оценки результатов в двух независимых лабораториях. Методы обнаружения и отсечки не изменялись. Данные, полученные с помощью высокопроизводительных технологий, не были доступны для уточняющего сравнительного исследования.

Применение только хирургического подхода для лечения нейробластомы низкого риска

Де Бернарди (De Bernardi) с соавт. [22] продемонстрировали, что применение только хирургического этапа является эффективным и безопасным методом лечения нейробластомы для детей со стадией 1 (5-летняя бессобытийная выживаемость 94%, 5-летняя общая выживаемость 94%, $n = 288$) и 2-й стадией (5-летняя бессобытийная выживаемость 83%, 5-летняя общая выживаемость 93%, $n = 123$), если статус MYCN нормальный. Детская онкологическая группа (Children oncology group, COG) [23] также сообщила о превосходных данных выживаемости для пациентов со стадией 1 и 2 (5-летняя бессобытийная выживаемость 89%, 5-летняя общая выживаемость 97%, $n = 915$). Для пациентов с органо- или жизнеугрожающими симптомами ограниченное количество курсов химиотерапии (от 2 до 4) было применено в 115 случаях (13%), когда проведение операции не приводило к облегчению симптомов. Не было выявлено различий в общей и бессобытийной выживаемости пациентов в группах, где применялось только хирургическое лечение и где химиотерапия являлась первым этапом лечения. По немецкому протоколу NB97 пациенты с 1, 2 и 3 стадией нейробластомы получали только хирургическое лечение в случаях отсутствия органо- или жизнеугрожающих симптомов. Бессобытийная выживаемость значительно отличалась в группах с резецированной и нерезецированной опухолью (3-летняя бессобытийная выживаемость для 190 пациентов с резецированной опухолью 85% против 56% для 93 пациентов с нерезецированными опухолями), соотношение общей выживаемости было идентичным (98 против 99%) [24]. Это означает, что рецидивы успешно лечились повторной операцией с последующей химиотерапией или без нее. Доля пациентов с нейробластомой, никогда не получавших химиотерапию (ни в качестве первой линии терапии, ни при рецидиве) увеличилась с 28% (NB85) до 60% (NB2004) для стадий 1, 2 и 3 всех возрастов (Рис. 4). Состоятельность подхода «только хирургическое лечение» для 3 стадии заболевания подтверждается ретроспективными данными серии институциональных исследований 14 пациентов, которым выполнялось только

хирургическое лечение (А) в сравнении с группой из 39 пациентов, которые получали химиотерапию самостоятельно или в комбинации с лучевой терапией до начала хирургического этапа (В) [25]. Результаты общей 10-летней выживаемости составили 85% (А) против 97% (В) (лог-ранк $p = 0.2$). Больше трети этих пациентов были в возрасте старше 24 месяцев (А: 5/14; В: 16/39). Обобщение этих данных подтверждает состоятельность концепции «только хирургическое лечение» для стадий 1, 2 и 3 при условии отсутствия жизнеугрожающих симптомов, требующих немедленного проведения химиотерапии. Задача разделения 3 стадии на группы низкого и среднего риска пока не решена. Используемое на данный момент отсечение по возрасту должно быть либо клинически подтверждено, либо заменено, например, молекулярным профайлингом.

Циклическая химиотерапия в лечении нейробластомы группы высокого риска

Ведущие исследовательские группы считают карбоплатин/цисплатин, циклофосфамид/ифосфамид, доксорубин, этопозид и винкристин ключевыми цитостатическими препаратами. Они использовались в различных комбинациях, в различной дозировке, с разными графиками и режимами (сроками) введения [26-30 и личная переписка с К. Мацумото (К. Matsumoto) и М. Кумагаи (М. Kumagai)] ([таблица S5](#) дополнительных материалов). Препараты назначались курсами продолжительностью 3-8 дней, между которыми требовались перерывы в 2-3 недели, главным образом для восстановления от миелотоксичности. Дакарбазин, пирарубин, топотекан и виндезин были приняты одиночными группами исследователей для стандартной индукционной химиотерапии. Почти все препараты были выбраны с помощью подтверждения их эффективности методом *in vitro* и/или «клинического опыта применения» [27], и их реальный эффект трудно оценить. Рандомизированные исследования [29, 30] были исключениями, что обусловлено статистически низким количеством пациентов. Увеличение доли бессобытийной выживаемости, полученное всеми основными исследовательскими группами, удивительно ввиду применения разными группами различных доз, времени инфузии и структур цикла. Исследователи должны иметь в виду, что ключевая группа «стадия 4 в возрасте ≥ 18 месяцев» редко исследуется отдельно, а специфический вклад других групп высокого риска редко изучается должным образом (например, локализованные нейробластомы с MYCN, стадия 3 с неблагоприятной гистологией). Из анализа более чем тридцатилетнего опыта на национальном и международном уровнях маловероятным представляется то, что пересмотр циклов с известными препаратами приведет к серьезным прорывам в лечении нейробластомы.

Миелоаблативная терапия для нейробластомы группы высокого риска

Опубликованы три рандомизированных исследования по использованию миелоаблативной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, которые продемонстрировали преимущество миелоаблативной терапии в части результатов бессобытийной выживаемости [31]. Одна крупная клиника исключила миелоаблативный режим из стандарта, если в составе консолидирующей терапии применяются иммунотерапия и изотретиноин [32]; другие продемонстрировали целесообразность и потенциал использования тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [34-35]. Тандемные трансплантации теперь являются стандартом терапии первой линии в США [33]. Миелоаблативный режим с использованием бусульфана/мелфалана показал себя лучше, чем режим с мелфаланом/карбоплатином/этопозидом [36], но обе комбинации все еще широко используются ([таблица S5](#) дополнительных материалов).

Пересадка гаплоидентичных стволовых клеток вместе с интерлейкином-2 и консолидирующей терапией антителами [37] в большей степени рассчитана на иммунотерапевтический эффект, нежели на элиминацию остаточных опухолевых клеток с помощью миелоаблативных доз. Эта концепция все еще находится в стадии клинических исследований.

Хирургическое вмешательство при нейробластоме высокого риска

Системный обзор, включая 13 исследований применения агрессивной хирургической тактики при нейробластоме 4 стадии [38], позволяет сделать вывод о том, что радикальное удаление повышает вероятность 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с частичной резекцией (обобщенное отношение шансов (OR) 1,55; 95% доверительный интервал (CI) 1,12-2,14; 1665 пациентов). Вероятность общей 5-летней выживаемости не улучшилась (OR 1,36; 95% CI 0,96-1,91; 1778 пациентов). Выборка в нашем исследовании была ограничена пациентами с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев (1116 пациентов) и продемонстрировала совпадение кривых бессобытийной и общей выживаемости на отрезке до 25 лет для полной и частичной резекции (лог-ранг $p = 0,270$ для бессобытийной выживаемости, $p = 0,834$ для общей выживаемости). В то же время, бессобытийная и общая выживаемость были значительно ниже в небольшой группе (9,8%), в которой проводилась только биопсия. Поскольку для анализа использовали лучший из хирургических результатов на пациента (пациенты могли проходить несколько хирургических процедур), степень операбельности, агрессивность детского хирурга и ответ на предшествующую химиотерапию могли также играть роль. Более того, лучевая терапия на ложе первичной опухоли может компенсировать частичную неоперабельность как показано для пациентов, у которых после завершения индукционной химиотерапии оставалась активная остаточная опухоль [39].

Таким образом, применение технически сложных и длительных операций для первичных опухолей группы высокого риска не может приниматься как данность.

Долгосрочная выживаемость

10-летняя бессобытийная выживаемость общей когорты пациентов в данном исследовании улучшилась с 44% (NB79) до 63% (NB97), а 10-летняя общая выживаемость увеличилась с 46% (NB79) до 75% (NB97). 10-летние показатели выживаемости в протоколе NB2004 ниже (55% для бессобытийной выживаемости, 72% для общей выживаемости). Детальный анализ должен быть проведен в 2018 году. Итальянская группа нейробластомы сообщила об увеличении 10-летней общей выживаемости с 35 до 65% у 2216 детей, диагностированных между 1979 и 2005 годами [21]. Мороз (Moroz) и соавт. [40] проанализировали данные 11 037 детей, которые были зарегистрированы в Международном проекте по группам риска нейробластомы (INRG) из Австралии, Европы (включая данные из Германии), Японии и Северной Америки и описали увеличение 5-летней бессобытийной выживаемости с 43% в период 1974-1989 гг. до 68% в течение 1997-2002 гг., а также увеличение 5-летней общей выживаемости с 47 до 77%. Таким образом, крупные исследовательские группы наблюдали значительное увеличение выживаемости пациентов с нейробластомой.

Хотя группа пациентов с нейробластомой низкого риска показала отличный результат во всем мире, и только интенсивность лечения варьировалась, выживаемость пациентов с нейробластомой высокого риска спустя 10 лет по-прежнему составляет 30% для основной группы, и должна рассматриваться как более чем неудовлетворительная. Результаты часто трудно сравнивать, поскольку в основную группу (стадия 4 в возрасте ≥ 18 месяцев с амплификацией MYCN и без нее) также включают данные о пациентах других подгрупп, получающих аналогичное лечение (в соответствии с рекомендациями группы высокого риска), например, пациентов с 3 стадией или неблагоприятной гистологией, а также пациентов стадий 1, 2 и 3 и амплифицированным MYCN. Североамериканская детская онкологическая группа (COG) включала случаи с 4 стадией в возрасте 1-18 лет, стадией 3 с неблагоприятной гистологией или аномальным ферритином, а также стадии 1-3 и 4S с амплификацией MYCN в группу высокого риска. 5-летняя общая выживаемость среди 3352 пациентов увеличилась с 29% (1990-1994) до 34% (1995-1999), до 47% (2000-2004) и до 50% (2005-2010) [41]. У 301 японского пациента с 4 стадией заболевания в возрасте > 1 года 5-летняя общая выживаемость составила 33-34% для подгруппы с амплификацией MYCN (Германия - 34%) и 39-42% для подгруппы с нормальным MYCN [42] (Германия - 47%). 10-летняя общая

выживаемость 929 итальянских детей с 4 стадией составляла 29% [21] (Германия - 28%). Принимая во внимание различие критериев включения, исход лечения пациентов с 4 стадией группы высокого риска несколько улучшился за последние 3 десятилетия, без значительных различий результатов, полученных разными исследовательскими группами. Однако достигнутый уровень приблизительно 30% бессобытийной выживаемости и 35% общей выживаемости все еще остается неудовлетворительным. Кривые сохраняют нисходящий тренд вплоть до 20 лет (Таблицы [S8](#) и [S9](#) дополнительных материалов, Рис. 5 с, d).

Иные результаты были получены для подгрупп младенцев с MYCN-амплифицированной метастатической нейробластомой. Канете (Canete) с соавт. [43] сообщили о 24 пациентах с 4 стадией заболевания и о десяти младенцах со стадией 4S. Общая выживаемость после 2 лет составляла 30% для обеих групп. 5-летняя общая выживаемость для немецких пациентов составляла 37% для 4 стадии в возрасте < 18 месяцев (n = 118) и 45% для стадии 4S (n = 39) ([таблица S8](#) дополнительных материалов). Различия не могут быть объяснены, и различные критерии в стратификации пациентов младенческого возраста в группу со стадией 4S и стадией 4 вряд ли являются значимым объяснением этого явления.

По нашему мнению, общие результаты нашего исследования это: (1) представленные данные могут рассматриваться как репрезентативные для нейробластомы как в целом, так и для её подгрупп, хотя существуют ограничения; (2) наблюдаемые тенденции в отношении заболеваемости нейробластомой могут зависеть от повышения диагностической осведомленности и феномена спонтанной регрессии; (3) сообщаемая улучшенная выживаемость при нейробластоме высокого риска является глобальным явлением.

Все рассмотренные терапевтические подходы предполагали «метод максимальной терапии», но отличались деталями (дозы и сроки циклической химиотерапии, использование и агрессивность других терапевтических элементов). Степень улучшения результатов остается неудовлетворительной и связана с серьезными отдаленными последствиями для значительной части пациентов, продемонстрировавших долгосрочную выживаемость.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на следующих областях:

1. Внедрение новых молекулярных моделей и характеристик. Это позволит оптимизировать распределение пациентов по различным группам риска, которые лечатся очень по-разному, и оптимально идентифицировать потенциальные молекулы-цели и пути лечения от момента первоначальной постановки диагноза и от выявления рецидива [44-46].
2. Реализация согласованных на международном уровне РКИ II-IV фазы. Недавно был представлен обзор большого потенциала таргетной терапии нейробластомы [47]. Фармакологическое ингибирование мутантной или амплифицированной киназы анапластической крупноклеточной лимфомы является многообещающим примером в этой области [48, 49]. Поскольку доля молекул-целей крайне низкая [44], международное сотрудничество является обязательным. Нельзя переоценить ключевую роль РКИ, равно как и испытаний II, III и IV фазы. Ретроспективно, недостаточное количество РКИ в течение 37-летнего периода представляют собой наиболее существенный недостаток истории исследований нейробластомы в Германии.
3. Эксплуатация возможностей иммунной системы пациентов в борьбе с нейробластомой. Эта сфера вызвала большой интерес с момента оценочного исследования Юю (Yu) и соавт. [50], который использовал антитела к ганглиозиду GD2 ch14.18, сарграмостим (гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор [GM-CSF]), интерлейкин-2 и изотретиноин. Недавно были разработаны и другие иммунотерапевтические подходы с акцентом на естественные киллеры (NK), Т-клетки, клетки рецептора Т (CAR-T) химерного антигена и макрофаги [37, 51, 52], но данные подходы все еще находятся в фазе доклинических или ранних клинических испытаний и должны продемонстрировать свою потенциальную полезность.

Выводы

Заболеваемость нейробластомой выросла за последние три десятилетия в Германии, диагноз ставится раньше, но факторы риска внутри групп риска почти не изменились. Вероятность 10-летней выживаемости для всех пациентов увеличилась на 26%. Более половины пациентов со стадиями болезни 1-3 не нуждались в химиотерапии постоянно и демонстрировали превосходный результат. Вероятность выживания для пациентов группы высокого риска улучшилась с 1980-х, но все еще остается неудовлетворительной, а выжившие испытывают тяжелые отдаленные последствия. Эта репрезентативная и непредвзятая выборка пациентов может служить полезным базой для будущих исследований в заданных субкогортах.

Благодарности

Статистическая поддержка Ангелы Эрнст для этого всестороннего анализа была чрезвычайно ценна. Этот обзор не был бы возможен без выдающейся непрерывной целенаправленной работы многих людей, особенно тех, кто связан с офисом протокола (Барбара Хироу (Barbara Hero), Торстен Симон (Thorsten Simon)), молекулярными исследованиями, сохранением тканей для опухолевого банка (Маттиас Фишер (Matthias Fischer)), клинической работой с пациентами, семьями и без участия коллег из 85 учреждений. И последнее, но не менее важное: мы признаем жизненную важность сотрудничества наших пациентов, которое имеет решающее значение для этого обзора. Учитывая обширный график работы по этому исследованию и огромное количество вовлеченных людей, мы не можем назвать всех, кто внес значительный вклад, но их работа очень ценна.

Заболееаемость, выживаемость и лечение локализованной и метастатической нейробластомы в Германии 1979-2015 гг.

Франк Бертольд¹, Клаудиа Спикс², Питер Каатч², Фриц Ламперт³

¹ Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Университет г. Кельн, Германия.

² Институт медицинской биостатистики, эпидемиологии и информатики, Университетский медицинский центр г. Майнц, Германия.

³ Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Университет г. Гиссен, Германия.

Дополнительные материалы

- [Дополнительная таблица S1](#) Схемы лечения для пациентов с локализованной нейробластомой
- [Дополнительная таблица S2](#) Курсы химиотерапии, используемые в немецких протоколах NB79-NB2004
- [Дополнительная таблица S3](#) Схемы лечения пациентов с нейробластомой стадии 4S
- [Дополнительная таблица S4](#) Дополнительные методы лечения пациентов группы высокого риска
- [Дополнительная таблица S5](#) Стандарты индукционной и миелоаблативной химиотерапии 2017 для пациентов группы высокого риска
- [Дополнительная таблица S6](#) Локализация первичных опухолей с распределением по протоколам (все стадии)
- [Дополнительная таблица S7](#) Локализация метастазов у пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев (по протоколам)
- [Дополнительная таблица S8](#) Соотношение 5-,10-,15- и 20-летней бессобытийной выживаемости в подгруппах пациентов с нейробластомой
- [Дополнительная таблица S9](#) Соотношение 5-,10-,15- и 20-летней общей выживаемости в подгруппах пациентов с нейробластомой
- [Дополнительный рисунок S1](#) Схематический обзор элементов лечения нейробластомы группы высокого риска в протоколах NB79-NB2004
- [Дополнительный рисунок S2](#) Выживаемость 2664 пациентов с нейробластомой без амплификации MYCN - онкогена с распределением по стадиям и возрасту. Протоколы NB90, NB97, NB2004

Дополнительная таблица S1. Схемы лечения для пациентов с локализованной нейробластомой (стадии 1-3 по Эванс с соавт. для NB 79-NB85 [9] и в соответствии с INSS [6] для NB90-NB2004)

Протокол	Операция	Химиотерапия	Радиотерапия
NB 79	1,2,3: при постановке диагноза	1,2: нет 3: 3 курса ACVD или 5 курсов AC	II: местно III: прогрессирующие опухоли
NB 82	1,2,3: при постановке диагноза	1: нет 2: без вовлечения регионарных л/у: нет; с вовлечением регионарных л/у: 3 курса AC	I: нет II: нет
NB 85	3: при повторной оценке после химиотерапии 1,2,3: при постановке диагноза	3: 2 курса ACVD и 2 курса PCVm 1: нет 2: без вовлечения регионарных л/у: нет; с вовлечением регионарных л/у: 3 курса AC	3: 30 Грей на остаточную опухоль
NB 90	3: при повторной оценке после химиотерапии (±радиотерапии) 1,2,3: при постановке диагноза 2,3: при повторной оценке после химиотерапии	3: 2 курса ACVD + 2 курса PCVm, при слабом ответе: + 3 курса Ivр 1: нет 2, 3 A/B: 2 курса N1 и 2 курса N2 3 C/D: 4 курса N1 и 4 курса N2, или 6 курсов D1 и 6 курсов D2 (1 год)	III: 24-30 Грей на остаточную опухоль 3 C/D: 24 Грей ≤ 3 лет, 30Грей > 3 лет на ложе опухоли
NB 97	<1г 1,2,3 и >1г 1,2 резектабельная: при постановке диагноза ± при повторной оценке после 6-12 мес. <1г 1,2,3 при наличии симптомов, 3: при постановке диагноза биопсия или удаление, повторная оценка после химиотерапии	Нет Нет	Нет Нет
NB2004	1,2,3 группа наблюдения: при постановке диагноза, остаточная опухоль через 1-2 года при повторной оценке 2,3,4 группа среднего риска: при постановке диагноза, при повторной оценке после химиотерапии	2 нерезектабельная, 3: 2 курса N5 и 2 курса N6 1,2,3 с жизнеугрожающими симптомами или локорегиональной прогрессией: курсы N4 (2-4) до стабилизации 2,3,4 группа среднего риска: 3 курса N5 или 3 курса N6, или 4 курса N7, или 9 курсов RA	Нет 36-40 Грей на первичную опухоль (при накоплении mIBG после химиотерапии)

Дополнительная таблица S2. Курсы химиотерапии, используемые в немецких протоколах NB79-NB2004

Обозначение	Протокол	Кол-во курсов		Препараты
		Выс.риск	Не выс.риск	
ACVD	NB79	3	3	Doxorubicine 35 мг/м ² сут, день 1 в\в инъекция
	NB82	5	2	Cyclophosphamide 150 мг/м ² сут, дни 1-7 1ч в\в
	NB85	3		Vincristine 2.0 мг/м ² сут, день 8 в\в инъекция Dacarbazine 250 мг/м ² сут, дни 1-4 1ч в\в
AC	NB79	5	5	Doxorubicine 35 мг/м ² сут, день 1 в\в инъекция
	NB82		4	Cyclophosphamide 150 мг/м ² сут дни 1-7 1ч в\в
ASCT	NB85	1		Полное облучение тела 2x2 Грей/день дни с -4 по -2 (12 Грей) Melphalan: 180 мг/м ² сут, день -1 в\в инъекция
	NB90	1		Melphalan 30 мг/м ² сут, день с -8 по -5 в\в инъекция Etoposide 50 мг/кг х сут, день -4 4ч в\в
	NB97/2004	1		Carboplatinum 500 мг/м ² сут, дни с -4 по -2 1ч в\в Melphalan 45 мг/м ² сут, дни с -8 по -5 в\в инъекция Etoposide 40 мг/кг х сут, день -4 4ч в\в Carboplatinum 500 мг/м ² сут, дни с -4 по -2 1ч в\в
C	NB82		3	Cyclophosphamide 5 мг/кг х сут, дни 1-5 1ч в\в. или перорально
	NB85		3	
D1	NB90	6	6	Melphalan 8 мг/м ² сут, дни1-5 перорально Etoposide 100 мг/м ² сут дни 1-5 перорально
D2	NB90	6	6	Vincristine 1.5 мг/м ² сут день 1 Cyclophosphamide 150 мг/м ² сут дни 1-7 перорально
IVp	NB85	3		Ifosfamide 4 г/м ² сут день 1, 3 г/м ² сут дни 2-3 72ч непрерывно в\в Etoposide 125 мг/м ² сут дни 4-5 1ч в\в
N1	NB90	4	2	Cisplatinum 40 мг/м ² сут дни 1-4 (96ч непрерывно в\в.) Etoposide 100 мг/м ² сут дни 1-4 (96ч непрерывно в\в) Vindesine 3 мг/м ² сут день 1 1ч в\в

Обозначение	Протокол	Кол-во курсов		Препараты
		Выс.риск	Не выс.риск	
N2	N90	4	2	Vincristine 1.5 мг/м ² сут дни 1 и 8, 1ч в/в Dacarbazine 200 мг/м ² сут дни1-5 1ч в/в Ifosfamide 1.5 г/м ² сут дни1-5 120h непрерывно в/в Doxorubicine 30 мг/м ² сут дни 6-7 48h непрерывно в/в
N3	NB90		1-2	Doxorubicine 0.5 мг/кг x сут дни 1,8,15,22 в\в инъекция Vincristine 25 µg/кг x сут дни1,8,15,22 в\в инъекция
N4	NB97	Возраст <6 мес	1-4	Doxorubicine 0.5 мг/кг x сут дни 1,3,5 0.5ч в/в Vincristine 25 мкг/кг x сут дни 1,3,5 в\в инъекция Cyclophosphamide 10 мг/кг x сут дни 1-7 перорально
N5	NB97	3	2	Cisplatinum 40 мг/м ² сут дни 1-4 96 ч непрерывно в/в Etoposide 100 мг/м ² сут дни 1-4 96ч непрерывно в/в Vindesine 3 мг/м ² сут день 1 1ч в/в
N6	NB97	3	2	Vincristine 1.5 мг/м ² сут дни 1 and 8 1ч в/в Dacarbazine 200 мг/м ² сут дни 1-5 1ч в/в Ifosfamide 1.5 г/м ² сут дни 1-5 120ч непрерывно в/в Doxorubicine 30 мг/м ² сут дни 6-7 4ч в/в
N7	NB97		4	Cyclophosphamide 10 мг/кг x сут дни 1-8 перорально
N8	NB2004		2	Topotecan 1.0 мг/м ² сут дни 1-7 168 ч непрерывно в/в Cyclophosphamide 100 мг/м ² сут дни 1-7 1ч в/в Etoposide 100 мг/м ² сут дни 8-10 1ч в/в
PCVm	NB82	5	2	Cisplatinum 20 мг/м ² сут дни 1-5 1ч в/в (изм. июль 87: 40 мг/м ² сут дни 1-5)
	NB85	3	2	Cyclophosphamide 200 мг/м ² сут дни 1-5 1ч в/в (отмена июль 87) Vepeside 100 мг/м ² сут день 5 1ч в/в (изм. июль 87: 100 мг/м ² сут дни 1-5)
RA	NB97	9		Isotretinoin 160 мг/м ² сут дни 1-14, перерыв 14 дней (месяцы 1-6 и 10-12) (замена терапией αGD2 антителами в период 2002-2004)
	NB2004	9		Isotretinoin 160 мг/м ² сут дни 1-14, перерыв 14 дней (месяцы 1-6 и 10-12)

Дополнительная таблица S3. Схемы лечения пациентов с нейробластомой стадии 4S (по Эванс с соавт.[9] для NB 79 - NB 85 и в соотв. с INSS [6] для NB 90-NB2004)

Протокол	Операция	Химиотерапия	Облучение
NB 79	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
NB 82	Биопсия при постановке диагноза Возраст >1 года: удаление остаточной опухоли	< 6 месяцев: наблюдение Увеличенная печень и слабый эффект от облучения: 3 курса С (в/в) > 6 месяцев: 4 курса ACVD (50% от дозы)	Увеличение печени: 4.5 Грей (приоритетный выбор)
NB 85	Биопсия при постановке диагноза 2я операция через 2г после установления диагноза	Увеличенная печень и слабый эффект от облучения: 3 курса С (перорально)	Увеличение печени: 4.5 – 12 Грей (приоритетный выбор)
NB 90	Биопсия при постановке диагноза 2я операция через 8 мес. после постановки диагноза	Не критическое состояние: нет Критическое состояние: 1-2 курса N3	Слабый эффект от химиотерапии: 7,5 – 12 Грей
NB 97/2004	Биопсия при постановке диагноза 2я операция через 6-12 мес. после постановки диагноза	Без жизнеугрожающих симптомов: нет Жизнеугрожающие симптомы: курсы N4 до прекращения прогрессии	Нет

Дополнительная таблица S4. Дополнительные методы лечения пациентов группы высокого риска

Наименование	Протокол	Рандомизация	Дозировка
α GD2 антитела	NB97	нет	ch14.18 BioInvent 20 мг/м ² сут дни 1-5 8ч в/в, 6 курсов, 1 год (1997-2002)
Интерферон β	NB79	да	2x10 ⁶ МЕ/м ² сут ежедневно дни 1-21, 3х/нед дни 22-230
mIBG-терапия	NB85	нет	100-125 мКи на введение, макс. 3 раза у пациентов с накоплением mIBG после 6 курсов ПХТ
Радиотерапия	NB90	нет	100-300 мКи у пациентов с накоплением mIBG перед ауто-ТКМ
	NB97	нет	100-300 мКи у пациентов с накоплением mIBG перед ауто-ТКМ
	NB85	нет	Нерезектабельная первичная опухоль после ПХТ: 24 Грей (\leq 3лет) и 30 Грей (>3лет) Симптоматические метастазы после ПХТ: 24 Грей (\leq 3лет) и 30 Грей (>3лет) Тотальное облучение тела перед ауто-ТКМ: 12 Грей
	NB90	нет	Первичные опухоли: 24 Грей (\leq 3лет) и 30 Грей (>3лет) Метастазы в костях (макс 4): 24 Грей (\leq 3лет) и 30 Грей (>3лет)
	NB97 NB2004	нет нет	Накопление mIBG в первичной опухоли после ПХТ: 36-40 Грей Накопление mIBG в первичной опухоли после ПХТ: 36-40 Грей

Дополнительная таблица S5. Стандарты индукционной и миелоаблативной химиотерапии 2017 для пациентов группы высокого риска

Childrens Oncology Group (США) [8]

Индукционная химиотерапия

Курс 1 и 2

Cyclophosphamide 400 мг/м²сут, д1-5, 30 минут в/в

Topotecan 1.2 мг/м²сут, д1-5, 30 минут в/в

Курс 3 и 5

Cisplatin 50 мг/м²сут, д1-4, 1 час в/в

Etoposide 200 мг/м²сут, д1-3, 2 часа в/в

Курс 4 и 6

Cyclophosphamide 2.1 г/м²сут, д1-2, 6 часов в/в (+ Mesna 420 мг/м²сут)

Doxorubicine 25 мг/м²сут д1-3, 72 часа непрерывная инфузия

Vincristine 0.67 мг/м²сут д1-3, 72 часа непрерывная инфузия

Миелоаблативная химиотерапия (тандем)

1^{ый} миелоаблативный курс

Cyclophosphamide 500 мг/м² на дозу каждые 8 час. 1 час в/в кумулятивно до 12 доз

д с -5 по -2

Thiotера 900 мг/м²сут д с -7 по -5 2 часа в/в

2^{ой} миелоаблативный курс

Carboplatin 375 мг/м²сут д с -8 по -5 96 часов непрерывная инфузия

Etoposide 300 мг/м²сут д с -8 по -5 96 часов непрерывная инфузия

Melphalan 60 мг/м²сут 3 дня

German Pediatric Oncology

Курс 1,3,5

Cisplatin 40 мг/м²сут д1-4 96 часов непр. в/в

Etoposide 100 мг/м²сут д1-4 96 часов непр. в/в

Vindesine 3 мг/м²сут д1 1 час в/в

Курс 2,4,6

Vincristine 1.5 мг/м²сут д1, 8 1 час в/в

dacarbazine 200 мг/м²сут д1-5 1 час в/в

ifosfamide 1.5 г/м²сут д1-5 120 часов непр. в/в (+Mesna 900 мг/м²сут)

doxorubicine 30 мг/м²сут д6-7 4 часа в/в

Миелоаблативная химиотерапия

Melphalan 45 мг/м²х сут д с -8 по -5 30 минут в/в

Etoposide 40 мг/кг х сут д -4 4 часа в/в

Carboplatin 500 мг/м²х сут д с -4 по -2 1 час в/в

Japan Children's Cancer Group [10]

Индукционная химиотерапия

Курс 1

Cyclophosphamide	1.2 г/м ² сут,	д1	1 час в/в
Vincristine	1.5 мг/м ² сут	д1	болюсно в/в
Pirarubicine	40 мг/м ² сут	д3	1 час или болюсно в/в
Cisplatin	20 мг/м ² сут	д1-5	120 часов непр. в/в

Курс 2,3,4,5

Cyclophosphamide	1.2 г/м ² сут,	д1-2	1 час в/в
Vincristine	1.5 мг/м ² сут	д1	болюсно в/в
Pirarubicine	40 мг/м ² сут	д3	1 час или болюсно в/в
Cisplatin	20 мг/м ² сут	д1-5	120 часов непр. в/в

Миелоаблативная химиотерапия

Busilvex	0.8-1.2 мг/м ² на дозу каждые 6 часов кумулятивно до 16 доз	д -7 to -4	в/в инъекция или краткосрочное введение
Melphalan	90 мг/м ² сут	д -3 to -2	в/в инъекция или краткосрочное введение

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US) [11]

Индукционная терапия

Курс 1,2,4

Cyclophosphamide	2.1 г/м ² сут,	д1-2,	6 часов в/в
Doxorubicine	25 мг/м ² сут	д1-3,	72 часа непр. инфузия
Vincristine	0.67 мг/м ² сут	д1-3,	72 часа непр. инфузия

Курс 3 и 5

Cisplatin	50 мг/м ² сут,	д1-4,	1 час в/в
Etoposide	200 мг/м ² сут,	д1-3,	2 часа в/в

Миелоаблативная терапия

нет

SIOP Европейская группа по изучению нейробластомы (SIOPEN) [12]

Индукционная терапия

Rapid COJEC дни 1-80

Cyclophosphamide	1.050 мг/м ² сут	д 20,21 и д 60,61	инъекция в/в (+Mesna 1.2г/м ² сут)
Vincristine	1.5 мг/м ² сут	д 0,10,20,30,40,50,60,70,80	инъекция в/в
Carboplatin	750 мг/м ² сут	д 0,40	1 час в/в
Etoposide	175 мг/м ² сут	д 0,20,40,60	4 часа в/в
Cisplatin	80 мг/м ² сут	д 10,30,50	24 часа в/в

Миелоаблативная химиотерапия

Busilvex	0.8-1.2 мг/м ² на дозу каждые 6 часов кумулятивно до 16 доз	д с-7 по -3	в/в инъекция или краткосрочное введение
Melphalan	140 мг/м ² сут	д -2	в/в инъекция

Дополнительная таблица S6. Локализация первичных опухолей с распределением по протоколам (все стадии)*

Протокол	Пациенты (N)	Первичная опухоль (N)	Шея (%)	Грудная клетка (%)	Забрюшинное пространство (%)	Надпочечник (%)	Неизвестно (%)	Иное (%)
NB79	188	190	4.7	14.2	24.2	52.6	4.2	0.0
NB82	216	220	5.9	14.5	29.5	47.7	1.8	0.5
NB85	406	415	3.6	15.2	27.2	51.8	2.2	0.0
NB90	933	968	3.1	15.9	28.4	50.4	2.1	0.1
NB97	1200	1238	3.6	16.8	28.2	50.9	0.6	0.0
NB2004	1520	1610	4.0	16.0	30.7	48.4	0.8	0.1
NB79-2004	4463	4641	3.8	16.0	28.9	49.9	1.3	0.1

*178 пациентов (4.0%) имели множественные первичные очаги (каждый учтен) или первичные очаги перекрывающихся зон (каждая учтена). Таким образом, количество зон первичных локализаций превышает количество пациентов на 5.8%.

Дополнительная таблица S7. Локализация метастазов у пациентов с 4 стадией в возрасте ≥ 18 месяцев (по протоколам)

Протокол	<i>N</i>	Костный мозг (%)	Кости (%)	ОМ (%)	Лимфоузлы (%)	Печень (%)	Кожа (%)	Легкие/Плевра (%)	Интракраниальные (%)	Иные (%)
NB79	73	83.6	72.6	94.5	20.5	24.7	1.4	2.7	4.1	1.4
NB82	70	75.7	71.4	94.3	15.7	14.3	1.4	0.0	7.1	0.0
NB85	129	88.4	60.5	91.5	25.6	11.6	0.8	0.8	8.5	0.0
NB90	294	86.7	63.3	93.2	19.4	16.7	0.3	4.8	6.8	1.4
NB97	281	91.5	72.6	97.5	21.4	10.0	0.0	5.0	6.8	1.1
NB2004	428	93.0	59.8	96.0	20.6	10.5	0.2	6.5	5.1	4.0
NB79-2004	1275	89.3	64.9	95.1	20.7	12.9	0.4	4.6	6.3	2.0
<i>P</i> оценка		< 0.001	0.086	0.070	0.951	0.002	n.s.	0.003	0.537	n.s.

N - количество пациентов, n.s. – незначительно, ОМ – остеомеруллярные метастазы (= костный мозг и /или кости).

Дополнительная таблица S8. Соотношение 5-,10-,15- и 20-летней бессобытийной выживаемости в подгруппах пациентов с нейробластомой

Протокол/ <i>MYCN</i>	Стадия/возраст	<i>N</i>	5-летняя БСВ %	10-летняя БСВ %	15-летняя БСВ %	20-летняя БСВ %
NB79-NB2004	Все стадии	4463	59±1	57±1	56±1	53±1
NB79		188	44±4	44±4	43±4	39±4
NB82		216	49±3	48±3	48±3	45±4
NB85		406	53±2	51±3	50±3	47±3
NB90		933	59±2	58±2	56±2	55±2
NB97		1200	65±1	63±1	62±1	62±1
NB2004		1520	58±2	55±2	55±2	N.A.
NB79-NB2004	Стадии 1-3	2290	78±1	76±1	76±1	73±1
NB79		80	82±5	80±5	80±5	76±6
NB82		102	75±4	74±4	74±4	71±5
NB85		198	78±3	76±3	76±3	71±4
NB90		450	82±2	81±2	81±2	79±2
NB97		695	79±2	77±2	76±2	76±2
NB2004		765	73±2	71±2	71±3	N.A.
NB79-NB2004	Стадия 4S	482	73±2	72±2	72±2	72±2
NB79		20	70±10	70±10	70±10	70±10
NB82		21	67±10	67±10	67±10	67±10
NB85		37	78±7	72±7	72±7	72±7
NB90		94	73±5	73±5	73±5	73±5
NB97		119	75±4	75±4	75±4	75±4
NB2004		191	73±4	71±4	71±4	N.A.
NB79-NB2004	Стадия 4 ≥18м	1276	24±1	22±1	19±1	18±1
NB79		73	3±2	3±2	0	0
NB82		70	13±4	11±4	11±4	11±4
NB85		129	14±3	11±3	10±3	8±3
NB90		294	25±3	22±2	19±2	18±2

Протокол/МУСН	Стадия/возраст	N	5- летняя БСВ %	10- летняя БСВ %	15- летняя БСВ %	20- летняя БСВ %
NB97		281	32±3	29±3	27±3	27±3
NB2004		429	28±3	24±3	24±3	N.A.
MNA NB90-2004	Все	587	33±2	29±2	29±2	29±2
	Стадия 1	14	54±14	40±16	40±16	N.A.
	Стадия 2	30	51±10	51±10	51±10	N.A.
	Стадия 3	100	51±5	43±5	43±5	43±5
	Стадия 4 <18м	118	29±4	29±4	29±4	29±4
	Стадия 4S	39	41±8	41±8	41±8	41±8
	Стадия 1,2,3,4S, стадия 4 <18м	301	41±3	37±3	37±3	37±3
	Стадия 4 ≥18м	285	24±3	21±3	21±3	21±3
Без MNA NB90-2004	Все	2664	67±1	65±1	63±1	62±1
	Стадия 1	636	91±1	91±1	90±1	90±1
	Стадия 2	462	75±2	73±2	72±2	72±2
	Стадия 3	456	67±2	64±2	64±2	64±2
	Стадия 4 <18м	178	73±3	72±3	67±4	67±4
	Стадия 4S	309	77±3	76±3	76±3	76±3
	Стадия 1,2,3,4S, стадия 4 <18м	2041	78±1	77±1	76±1	76±1
	Стадия 4 ≥18м	623	31±2	27±2	23±2	21±2

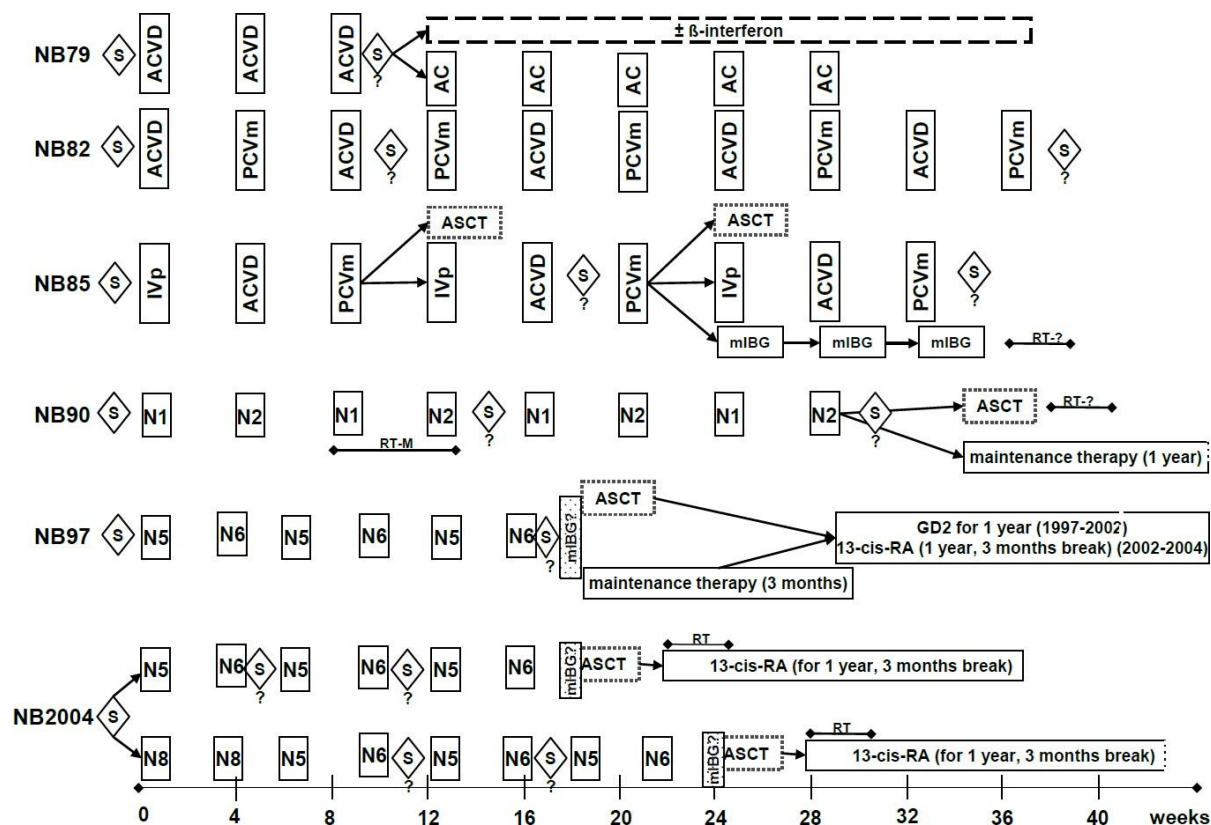
м - месяцы, MNA – амплификация МУСН онкогена, N – количество пациентов, N.A. – не применимо

Дополнительная таблица S9. Соотношение 5-,10-,15- и 20-летней общей выживаемости в подгруппах пациентов с нейробластомой

Протокол/ <i>MYCN</i>	Стадия/возраст	<i>N</i>	5-летняя ОВ %	10-летняя ОВ %	15-летняя ОВ %	20-летняя ОВ %
NB79-NB2004	Все Стадии	4463	70±1	67±1	66±1	63±1
NB79		188	47±4	46±4	46±4	41±4
NB82		216	56±3	53±3	53±4	52±4
NB85		406	58±3	56±2	55±3	53±3
NB90		933	66±2	63±2	61±2	59±2
NB97		1200	79±1	75±1	74±1	71±2
2004		1520	76±1	72±1	70±2	N.A.
NB79-NB2004	Стадии 1-3	2290	90±1	89±1	88±1	86±1
NB79		80	84±4	83±4	83±4	80±4
NB82		102	81±4	80±4	80±4	77±4
NB85		198	84±3	83±3	82±3	81±3
NB90		450	89±2	87±2	86±2	86±2
NB97		695	93±1	92±1	92±1	89±1
NB2004		765	93±1	91±1	91±1	N.A.
NB79-NB2004	Стадия 4S	482	84±2	82±2	82±2	78±2
NB79		20	80±9	80±9	80±9	71±9
NB82		21	76±9	71±10	71±10	71±10
NB85		37	86±6	86±6	86±6	78±10
NB90		94	81±4	79±4	79±4	79±4
NB97		119	88±3	84±3	84±3	84±3
NB2004		191	85±3	85±3	85±3	N.A.
NB79-NB2004	Стадия 4 ≥18м	1276	35±1	28±1	25±1	23±1
NB79		73	04±2	2±2	0	0
NB82		70	22±5	17±5	17±5	17±5
NB85		129	16±3	12±3	11±3	11±3
NB90		294	31±3	26±3	23±3	20±3

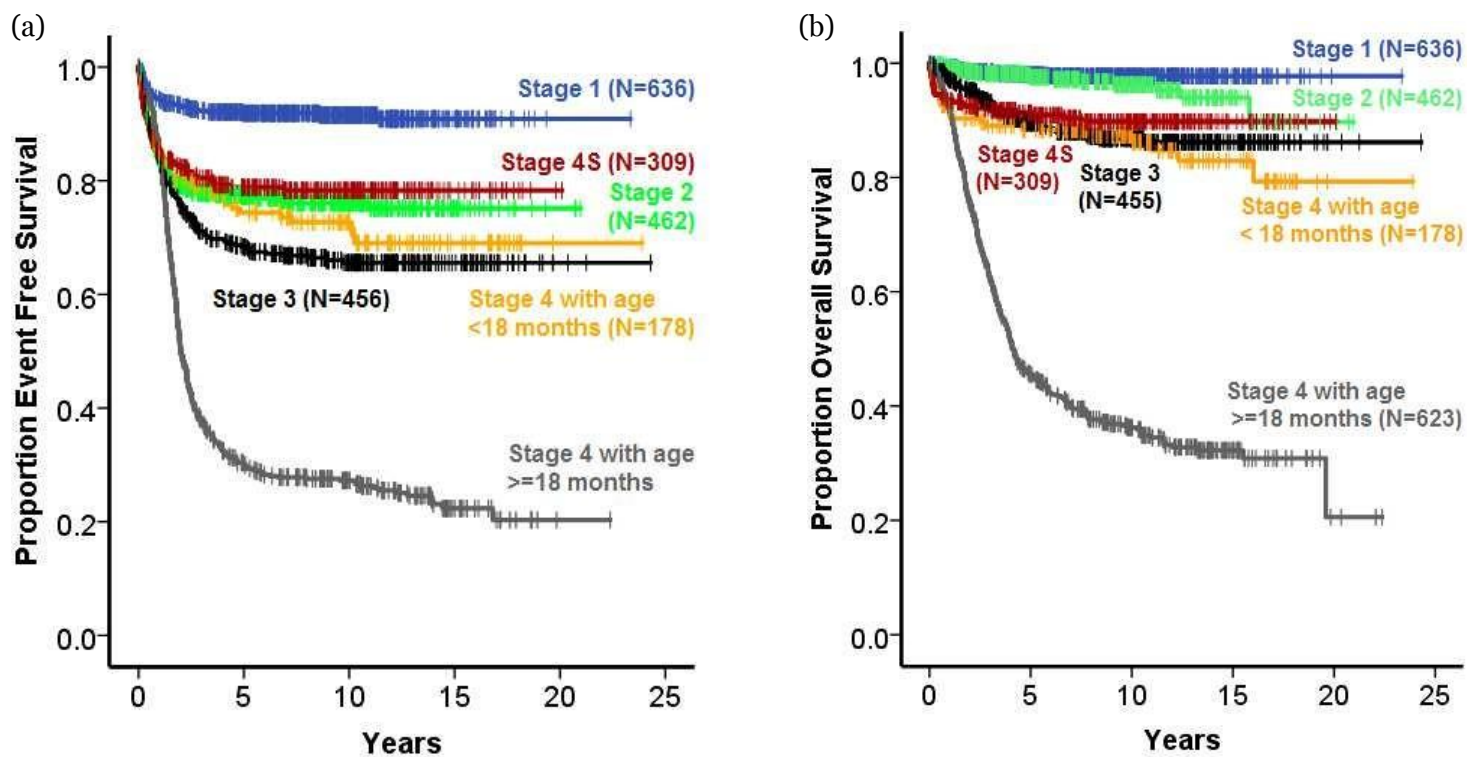
Протокол/ <i>MYCN</i>	Стадия/возраст	<i>N</i>	5- летняя ОВ %	10- летняя ОВ %	15- летняя ОВ %	20- летняя ОВ %
NB97		281	44±3	33±3	31±3	31±3
NB2004		429	47±3	38±3	33±3	N.A.
MNA NB90-NB2004	All	587	41±2	38±2	36±2	36±2
	Стадия 1	14	92±7	92±7	69±21	69±21
	Стадия 2	30	57±10	57±10	57±10	N.A.
	Стадия 3	100	56±5	54±5	51±5	51±6
	Стадия 4 <18м	118	37±5	37±5	37±5	37±5
	Стадия 4S	39	45±8	41±9	41±9	41±9
	Стадияs 1,2,3,4S, стадия 4 <18м	301	49±3	48±3	45±3	45±4
	Стадия 4 ≥18м	285	34±3	26±3	26±3	26±3
Без MNA NB90-NB2004	All	2664	82±1	78±1	76±1	72±1
	Стадия 1	636	98±1	91±1	90±1	90±1
	Стадия 2	462	97±1	96±1	94±1	88±1
	Стадия 3	456	89±2	86±2	86±2	86±2
	Стадия 4 <18м	178	88±3	87±3	82±3	76±6
	Стадия 4S	309	90±2	89±2	89±2	89±2
	Стадия 1,2,3,4S, стадия 4 <18м	2041	94±1	94±1	92±1	91±1
	Стадия 4 ≥18м	623	47±2	37±2	32±2	26±4

м - месяцы, MNA – амплификация *MYCN* онкогена, *N* – количество пациентов, N.A. – не применимо



Дополнительный рис. S1 Схематический обзор элементов лечения нейробластомы группы высокого риска в протоколах NB79-NB2004. Для уточнения информации см дополнительные таблицы S1-S4. Аббревиатуры:

- AC Курс химиотерапии (doxorubicine, cyclophosphamide)
- ACVD Курс химиотерапии (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)
- ASCT Аутологичная трансплантация стволовых клеток (разные миелоаблативные режимы)
- С Курс химиотерапии (cyclophosphamide)
- 13-cis-RA 13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин)
- GD2 терапия антителами с использованием анти-Gd2 антител
- IVp Курс химиотерапии (ifosfamide, etoposide)
- mIBG ? облучение с использованием метайодбензилгуанидина (если указано)
- N1 Курс химиотерапии (cisplatinum, etoposide, vindesine)
- N2 Курс химиотерапии (vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicine)
- N5 Курс химиотерапии (cisplatinum, etoposide, vindesine)
- N6 Курс химиотерапии (vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicine)
- N7 Курс химиотерапии (cyclophosphamide)
- N8 Курс химиотерапии (topotecan, cyclophosphamide, etoposide)
- PCVm Курс химиотерапии (cisplatinum, cyclophosphamide, vepeside)
- RT ? облучение первичной опухоли (внешнее лучевое воздействие, если указано)
- RT-M ? облучение метастазов (внешнее лучевое воздействие, если указано)
- S операция
- S? повторная операция (если указано)



Дополнительный рис. S2 Выживаемость 2664 пациентов с нейробластомой без амплификации MYCN онкогена с распределением по стадиям и возрасту. Протоколы NB90, NB97, NB2004. а – бессобытийная выживаемость, б – общая выживаемость

Statistical Analysis

Age standardized incidence rates (ASRs) were computed using the Segi-world standard. Trend analyses were performed using Poisson log-linear modeling with age group indicators and an indicator for the screening period in the model. An estimated rate ratio (RR) of the deviation of the screening period from the overall trend is given, as well as an RR for trend per 10 calendar years. For «year», the default model was untransformed, and transformations were done as described in Royston and Sauerbrei [15]. When a transformation was a better fit, RRs were given for the comparison of 2010 versus 2000 (screening adjusted). RRs are supplemented with a 95% confidence interval (CI).

The IBM SPSS statistic package version 24 was used for the analyses. Frequencies were analyzed using the χ^2 test according to Pearson. For time trends of frequency estimations, the Jonckheere–Terpstra and the Cochran–Armitage tests were employed. For comparison of the Kaplan–Meier survival estimations, the log rank test was applied. Event-free survival (EFS) was calculated from the day of histological diagnosis to an event or date of last information if no event occurred. Event was defined as tumor progression or death for any reason for EFS and death for any reason for overall survival (OS).

Compliance with Ethical Standards

Funding

The clinical trials were funded by the German Ministry of Research and Technology (Grant DLR 01ZP8602/3), the German Children’s Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe; Grants 70-443, 70-2290-Be I, T12/97/Be1, 70107712), the German Children’s Cancer Foundation (Deutsche Kinderkrebsstiftung; Grants DKS 95.09; 2004.08; 2006.10), and the Children’s Cancer Research Fund Neuroblastoma (Fördergesellschaft Kinderkrebs-Neuroblastom-Forschung; 3610062131).

Conflict of interest

FB, CS, PK, and FL have no conflicts of interest.

Footnotes

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s40272-017-0251-3) contains supplementary material, which is available to authorized users.

References

1. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106–2120. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
2. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:397–411. doi: 10.1038/nrc3526. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
3. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362:2202–2211. doi: 10.1056/NEJMra0804577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
4. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Ann Rev Med*. 2015;66:49–63. doi: 10.1146/annurev-med-011514-023121. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
5. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry—Annual Report 2016 (1980–2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2016. <http://www.kinderkrebsregister.de>. Accessed 20 June

2014.

6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11:1466–1477. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
7. Berthold F, Trechow R, Utsch S, Zieschang J. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992;14:207–215. doi: 10.1097/00043426-199208000-00005. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
8. Spitz R, Hero B, Skowron M, Ernestus K, Berthold F. *MYCN*-status in neuroblastoma: Characteristics of tumours showing amplification, gain, and non-amplification. *Eur J Cancer*. 2004;40:2753–2759. doi: 10.1016/j.ejca.2004.05.002. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
9. Spitz R, Hero B, Ernestus K, Berthold F. FISH analyses for alterations in chromosomes 1, 2, 3, and 11 define high-risk groups in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:30–35. doi: 10.1002/mpo.10313. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
10. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer*. 1971;27:374–378. doi: 10.1002/1097-0142(197102)27:2<374::AID-CNCR2820270221>3.0.CO;2-G. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
11. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002;346:1047–1053. doi: 10.1056/NEJMoa012277. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
12. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Common toxicity criteria (CTC) <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>. Accessed 20 June 2014.
13. National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). CTCAE criteria. <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/.../docs/ctcae3.pdf>. Accessed 20 June 2014.
14. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19:295–300. doi: 10.1002/mpo.2950190415. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
15. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Chichester: Wiley; 2008.
16. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2081–2091. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
17. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Hesselning P, Moreno F, Shin HY, Stiller CA. International Incidence of Childhood Cancer, volume III (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. <http://iicc.iarc.fr/results/>. Accessed 20 June 2014.
18. Moreno F, Lopez Marti J, Palladino M, Lobos P, Gualtieri A, Cacciavillano W. Childhood neuroblastoma: incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1362–1367. doi: 10.1002/pbc.25987. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
19. Kamihara J, Ma C, Fuentes Alabi SL, Garrido C, Frazier AL, Rodriguez-Galindo C, Orjuela MA. Socioeconomic status and global variations in the incidence of neuroblastoma: Call for support of population-based cancer registries in low-middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:321–323. doi: 10.1002/pbc.26244. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
20. Hsieh MH, Meng MV, Walsh TJ, Matthay KK, Baskin LS. Increasing incidence of neuroblastoma and potentially higher associated mortality of children from nonmetropolitan areas: analysis of the surveillance,

epidemiology, and end results database. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;3:942–946. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bcc809. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

21. Haupt R, Garaventa A, Gambini C, Parodi S, Cangemi G, Casale F, Viscardi E, Bianchi M, Prete A, Jenkner A, Luksch R, Di Cataldo A, Favre C, D'Angelo P, Zanazzo GA, Arcamone G, Izzi GC, Gigliotti AR, Pastore G, De Bernardi B. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: a report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol.* 2010;28:2331–2338. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8351. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

22. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, Castel V, Foot A, Ladenstein R, Laureys G, Beck-Popovic M, de Lacerda AF, Pearson AD, De Kraker J, Ambros PF, de Rycke Y, Conte M, Bruzzi P, Michon J. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer.* 2008;99:1027–1033. doi: 10.1038/sj.bjc.6604640. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

23. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, Collins MH, Tagge E, Adkins S, Reynolds CP, Murray K, Lavey RS, Matthay KK, Castleberry R, Maris JM, Cohn SL. 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.* 2012;30:1842–1848. doi: 10.1200/JCO.2011.37.9990. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

24. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, Schwabe D, Schilling FH, Benz-Bohm G, Berthold F. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol.* 2008;26:1504–1510. doi: 10.1200/JCO.2007.12.3349. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

25. Modak S, Kushner BH, LaQuaglia MP, Kramer K, Cheung NK. Management and outcome of stage 3 neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2009;45:90–98. doi: 10.1016/j.ejca.2008.09.016. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

26. Park JR, Scott JR, Stewart CF, London WB, Naranjo A, Santana VM, Shaw PJ, Cohn SL, Matthay KK. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:4351–4357. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

27. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs.* 2000;59:1261–1277. doi: 10.2165/00003495-200059060-00006. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

28. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:4888–4892. doi: 10.1200/JCO.2004.02.101. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

29. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D, European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group) High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:247–256. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70069-X. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

30. London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, Matthay KK, Castleberry RP, Diller L. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010;28:3808–3815. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

31. Yalçın B, Kremer LC, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD006301.[[PubMed](#)]

32. Kushner BH, Ostrovnaya I, Cheung IY, Kuk D, Modak S, Kramer K, Roberts SS, Basu EM, Yataghene K, Cheung NK. Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk

- neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin. *Oncotarget*. 2016;7:4155–4166. doi: 10.18632/oncotarget.6393. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
33. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. 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*. 2016;34 (Supl):Abstract LBA3.
34. Granger M, Grupp SA, Kletzel M, Kretschmar C, Naranjo A, London WB, Diller L. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:902–907. doi: 10.1002/pbc.24207. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
35. Pasqualini C, Dufour C, Goma G, Raquin MA, Lapiere V, Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:227–231. doi: 10.1038/bmt.2015.264. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
36. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Papadakis V, Laureys G, Malis J, Balwierz W, Ruud E, Kogner P, Schroeder H, Forjaz de Lacerda A, Beck-Popovic M, Bician P, Garami M, Trahair T, Canete A, Ambros PF, Holmes K, Gaze M, Schreier G, Garaventa A, Vassal G, Michon J, Valteau-Couanet D, For the SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:500–14. [[PubMed](#)]
37. Kanold J, Paillard C, Tchirkov A, Lang P, Kelly A, Halle P, Isfan F, Merlin E, Marabelle A, Rochette E, Deméocq F. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):739–742. doi: 10.1002/pbc.24030. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
38. Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:703–716. doi: 10.3109/08880018.2014.947009. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
39. Simon T, Hero B, Bongartz R, Schmidt M, Müller RP, Berthold F. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children >1 year with residual local disease. *Strahlenther Onkol*. 2006;182:389–394. doi: 10.1007/s00066-006-1498-8. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
40. Moroz V, Machin D, Faldum A, Hero B, Iehara T, Mosseri V, Ladenstein R, De Bernardi B, Rubie H, Berthold F, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, London WB. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer*. 2011;47:561–571. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.022. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
41. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, Nakagawara A, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR, Valteau-Couanet D, Pearson AD, Cohn SL. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:3008–3017. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
42. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, Iwafuchi M, Sawada T, Suita S. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with *MYCN* amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(8):613–621. doi: 10.1097/00043426-200211000-00004. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
43. Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, Ladenstein R, Brichard B, Bermúdez JD, Couturier J, de Bernardi B, Pearson AJ, Michon J. Poor survival for infants with *MYCN*-amplified metastatic neuroblastoma despite Intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol*. 2009;27:1014–1019. doi:

10.1200/JCO.2007.14.5839. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

44. Schramm A, Köster J, Assenov Y, Althoff K, Peifer M, Mahlow E, Odersky A, Beisser D, Ernst C, Henssen AG, Stephan H, Schröder C, Heukamp L, Engesser A, Kahlert Y, Theissen J, Hero B, Roels F, Altmüller J, Nürnberg P, Astrahantseff K, Gloeckner C, De Preter K, Plass C, Lee S, Lode HN, Henrich KO, Gartlgruber M, Speleman F, Schmezer P, Westermann F, Rahmann S, Fischer M, Eggert A, Schulte JH. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet.* 2015;47:872–877. doi: 10.1038/ng.3349. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

45. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Ribeiro A, Klijanienko J, Couturier J, Pierron G, Mosseri V, Valent A, Auger N, Plantaz D, Rubie H, Valteau-Couanet D, Bourdeaut F, Combaret V, Bergeron C, Michon J, Delattre O. Accumulation of segmental alterations determines progression in neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:3122–3130. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7955. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

46. Peifer M, Hertwig F, Roels F, Dreidax D, Gartlgruber M, Menon R, Krämer A, Roncaioli JL, Sand F, Heuckmann JM, Ikram F, Schmidt R, Ackermann S, Engesser A, Kahlert Y, Vogel W, Altmüller J, Nürnberg P, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Mariappan A, Heynck S, Mariotti E, Henrich KO, Gloeckner C, Bosco G, Leuschner I, Schweiger MR, Savelyeva L, Watkins SC, Shao C, Bell E, Höfer T, Achter V, Lang U, Theissen J, Volland R, Saadati M, Eggert A, de Wilde B, Berthold F, Peng Z, Zhao C, Shi L, Ortmann M, Büttner R, Perner S, Hero B, Schramm A, Schulte JH, Herrmann C, O’Sullivan RJ, Westermann F, Thomas RK, Fischer M. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature.* 2015;526:700–704. doi: 10.1038/nature14980. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

47. Berlanga P, Cañete A, Castel V. Advances in emerging drugs for the treatment of neuroblastoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2017;22:63–75. doi: 10.1080/14728214.2017.1294159. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

48. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, Rolland D, Balis FM, Maris JM, Weigel BJ, Ingle AM, Ahern C, Adamson PC, Blaney SM. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children’s Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14:472–480. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

49. Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, Park JH, Krytska K, Ryles H, Laudenslager M, Rappaport EF, Wood AC, McGrady PW, Hogarty MD, London WB, Radhakrishnan R, Lemmon MA, Mossé YP. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2014;26:682–694. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.019. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

50. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM, Children’s Oncology Group Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363:1324–1334. doi: 10.1056/NEJMoa0911123. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

51. Mackall CL, Merchant MS, Fry TJ. Immune-based therapies for childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:693–703. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.177. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

52. Borriello L, Seeger RC, Asgharzadeh S, DeClerck YA. More than the genes, the tumor microenvironment in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2016;380:304–314. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.017.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]