

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск,
Республика Беларусь

Целью данной работы явилась оценка эффективности применяемых протоколов лечения нейробластомы у детей в Беларуси и установление влияния радикальности выполненного оперативного вмешательства на прогноз болезни. В исследование вошли 115 пациентов с впервые установленным диагнозом нейробластомы, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ) с октября 1997 г. по октябрь 2007 г. Результаты лечения оценивались у группы протокольных и наблюдаемых пациентов ($n=100$). Десятилетние показатели ОВ и БСВ в группе благоприятного прогноза (стадии I, II, III S) составили 1,00 и $0,94 \pm 0,04$ соответственно, что было статистически достоверно выше, чем в группе промежуточного риска ($0,70 \pm 0,09$ и $0,61 \pm 0,09$) и в группе высокого риска ($0,32 \pm 0,08$ и $0,27 \pm 0,08$ соответственно), $p < 0,01$. Радикально выполненная операция при локальной форме заболевания у пациентов старше 1 года способствует лучшим результатам по БСВ (5-летняя БСВ $0,82 \pm 0,09$) по сравнению с субтотальным удалением (5-летняя БСВ $0,62 \pm 0,12$) и биопсией (5-летняя $0,5 \pm 0,25$). Использование ауто-ТГСК статистически достоверно улучшает результаты лечения пациентов с IV стадией заболевания: 6-летняя ОС и БСВ $0,5 \pm 0,12$ и $0,38 \pm 0,12$ по сравнению с группой без ТГСК $0,12 \pm 0,08$ и $0,1 \pm 0,08$ соответственно, $p < 0,01$. Основная причина смерти после ТГСК — рецидив нейробластомы. Неудовлетворительные результаты лечения больных с IV стадией нейробластомы после ТГСК требуют улучшения методов определения МРБ и очистки аутотрансплантата от остаточных опухолевых клеток.

Ключевые слова: нейробластома, дети, полихимиотерапия, операция, выживаемость, прогноз заболевания.

Нейробластома, развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста и встречается в 7–10% всех злокачественных новообразований у детей. Это самая частая солидная опухоль

эктракраниальной локализации у детей до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6–8 случаев на 1 млн. детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года [2]. В 72% нейробластома локализуется в забрюшинном пространстве (в мозговом слое надпочечников и симпатических ганглиях), в 22% — в заднем средостении, реже — в шейной и пресакральной областях [1].

Возраст и стадия заболевания на момент постановки диагноза традиционно являются наиболее важными факторами, определяющими исход заболевания. Так, пациенты с I и II стадией заболевания без неблагоприятных молекулярных и цитогенетических маркеров имеют достаточно высокие результаты выживаемости при применении только хирургического метода лечения (95–97%) [5]. Основной проблемой является лечение пациентов высокой группы риска, для которых характерен неблагоприятный исход, несмотря на очень интенсивную терапию [14, 24]. Так, по данным литературы, при применении различных высоконтенсивных протоколов комбинированного химиолучевого лечения для высокой группы риска, самые высокие показатели выживаемости достигнуты в Германии [протокол NB-97, 5-летняя бесобытийная выживаемость (БСВ) 40%], США (протокол CCG 3891, 3-летняя БСВ 30%) и Японии (протокол Kaneko, 5-летняя БСВ 36%) [4, 11, 17].

Целью данной работы явилась оценка эффективности применяемых протоколов лечения нейробластомы у детей в Беларуси и установление влияния радикальности выполненного оперативного вмешательства на прогноз болезни.

Материалы и методы

В исследование вошли 115 пациентов с впервые установленным диагнозом нейробластомы [девочки — 50 (43,5%), мальчики — 65 (56,56%)], получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ) с октября 1997 г. по октябрь 2007 г. Медиана возраста составила 1 год (от 14 дней до 12 лет). Средний возраст $2,22 \pm 2,7$ года. Пациенты в возрасте до 1 года — 38 человек (33%).

Диагноз и стадию нейробластомы устанавливали согласно существующим международным критериям, включающим: сбор анамнеза, оценку клинического статуса больного, цитологическое и гистологическое исследование опухоли

с иммуногистохимическим окрашиванием на НСЕ (нейрон-специфическую энолазу), клинико-лабораторные (общий и биохимический анализ крови, гемостазиограмма, опухоль-ассоциированные маркеры: лактатдегидрогеназа, НСЕ) и лучевые методы диагностики (ультразвуковое исследование, рентгенография и компьютерная томография интересующих областей), а также исследование костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия).

Для стадирования использовалась модифицированная система INSS (1988 г.). Распределение по стадиям заболевания было следующим: I стадия — 17 больных (14,7%), II стадия — 20 человек (17,3%), III стадия — 34 пациента (29,5%), IV стадия — 41 пациент (35,6%), IVS стадия — 4 пациента (3,4%).

Пациенты со стадиями I, II и IVS были отнесены к группе благоприятного прогноза (1) и для дальнейшего анализа объединены в одну группу, пациенты со стадией III — к группе промежуточного риска (2), со стадией IV — к группе высокого риска (3). Больные с I и II стадией заболевания получали только хирургическое лечение и наблюдались в течение 5 лет в дальнейшем. Пациенты с III стадией и при прогрессировании стадии II — получали лечение согласно протоколу Neuroblastoma stage 2B/3 (NB 9502), пациенты старше года со стадией IV — по протоколу NB 1999 02, для детей до 1 года — по протоколу EINS.

В рамках протокола NB 1999 02 проводилась высокодозная консолидирующая терапия с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками. Миелоаблятивная химиотерапия включала бусульфан 480 mg/m^2 и мелфалан 140 mg/m^2 . Ренифузия необработанных стволовых клеток. Все пациенты получали G-CSF 5 $\mu\text{g/kg}/\text{сут}$ с дня +4 до достижения стабильного уровня лейкоцитов ($10 \times 10^9/\text{l}$).

96 (83,4%) из 115 пациентов были отнесены к протокольным, 4 (3,4%) — к наблюдаемым (дети, у которых при поступлении предполагался диагноз нефробластомы, по тяжести состояния они получали неоадьюvantную ПХТ по программе лечения нефробластомы, но после проведения открытой биопсии опухоли диагноз был изменен на нейробластому с последующей сменой терапии согласно протоколам данного заболевания). 15 (13%) из 115 пациентов были непротокольными. Причиной исключения из протокола в 11 (10,43%) случаях стал отказ родителей от лечения на разных его этапах, в 3 (2,6%) — переход на индивидуальную программу лечения из-за тяжести состояния больных по основному или сопутствующему заболеванию.

Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплан—Мейера, их сравнение — с использованием Log-rank test. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивались у группы протокольных и наблюдавшихся пациентов. Общая выживаемость (OB) у всех больных нейробластомой ($n=100$) составила $0,69 \pm 0,05$ с медианой наблюдения 48,9 мес и бессобытийная выживаемость (БСВ) — $0,63 \pm 0,05$ с медианой наблюдения 44,7 мес (от 14 дней до 10,6 лет для OB и BSV). 10-летние показатели OB и BSV в группе 1 [благоприятного прогноза (стадии I, II, IVS)] составили 1,00 и $0,94 \pm 0,04$ соответственно, что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе 2 [промежуточного риска] ($0,70 \pm 0,09$ и $0,61 \pm 0,09$) и в группе 3 [высокого риска] ($0,32 \pm 0,08$ и $0,27 \pm 0,08$).

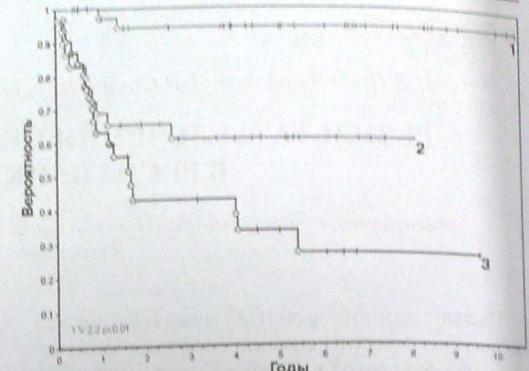


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость при нейробластоме в зависимости от стадии.

1 — I, II, IVS стадии ($n=40$), в ремиссии $n=38$, BCB $0,94 \pm 0,04$;
 2 — III стадия ($n=29$), в ремиссии $n=18$, BCB $0,61 \pm 0,09$;
 3 — IV стадия ($n=31$), в ремиссии $n=12$, BCB $0,27 \pm 0,08$.

соответственно). Медианы наблюдения для OB и BCB: группа 1 — 61,2 и 61,8 мес, группа 2 — 31,5 и 31,6 мес, группа 3 — 16,3 и 15,3 мес). Данные о BCB в зависимости от стадии болезни представлены на рис. 1.

Возраст ребенка до 1 года на момент постановки диагноза, по данным литературы, относится к независимым благоприятным факторам прогноза [10, 13]. По нашим данным, у детей этого возраста были получены следующие результаты: 6-летняя BCB в группе благоприятного прогноза (стадии I, II, IVS) составила 1,0 с медианой наблюдения 58,3 мес, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах промежуточного и высокого риска ($0,78 \pm 0,4$ с медианой наблюдения 53,5 мес и $0,5 \pm 0,2$ с медианой наблюдения 12,18 мес соответственно). Для пациентов старше 1 года на момент постановки диагноза получены следующие данные: 6-летняя BCB в группе благоприятного прогноза (стадии I, II, IVS) — $0,89 \pm 0,07$, что было достоверно выше ($p < 0,02$), чем в группах промежуточного и высокого риска ($0,52 \pm 0,11$ и $0,20 \pm 0,08$ соответственно).

Различия по 6-летней BCB у пациентов в возрасте до 1 года и старше 1 года в каждой prognostической группе статистически недостоверны ($p > 0,05$), хотя имеется четкая тенденция к лучшей выживаемости в благоприятной prognostической группе и в группе промежуточного прогноза у детей до 1 года.

Очень важным элементом комплексной терапии нейробластомы, как солидной опухоли, является радикальное удаление опухолевой массы [22]. Оперативное вмешательство в различном объеме было проведено у 114 из 115 пациентов (биопсия — у 33 (28,9%), частичная резекция — у 30 (26,3%), тотальное удаление опухоли — у 51 (44,7%). Одному пациенту на момент оценки

Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с локальной формой нейробластомы у пациентов в возрасте до и старше 1 года

Виды операций	Возраст до 1 года, n=23		Возраст после 1 года, n=40	
	п	БСВ	п	БСВ
Тотальная резекция	10	0,94±0,05	20	0,82±0,09
Субтотальная резекция	3	0,67±0,27	16	0,62±0,12
Только биопсия опухоли	2	1,00±0,00	4	0,50±0,25

результатов не было проведено оперативное вмешательство, включая биопсию опухоли, так как возраст его на момент анализа составлял 1 мес и тактикой ведения в данной ситуации согласно протоколу лечения является наблюдение. Все биопсии опухоли прошли без осложнений. Осложнениями субтотальной и тотальной резекции (n=81) явились: кишечная непроходимость — у 3 (3,7%), повреждение мочеточника — у 1 (1,2%), перитонит — у 2 (2,46%), нефрэктомия — у 1 (1,2%), послеоперационная пневмония — у 1 (1,2%), послеоперационное кровотечение — у 1 (1,2%).

Пациенты с I и II стадией всех возрастов (n=37) получали только оперативное лечение, у них 10-летняя ОВ и БСВ составили 100% и 94% соответственно, а объем выполненных операций (тотальная либо субтотальная резекция) не оказывал влияния на выживаемость. По данным литературы, радикальное оперативное вмешательство при нейробластоме следует выполнять только в том случае, если оно не приведет к серьезным осложнениям или калечащим пациентаувечьям (например, нефрэктомия). Объем выполненного хирургического вмешательства оказывает влияние на БСВ при локальной форме нейробластомы стадии I-III у пациентов старше 1 года [25], а также при метастатической форме болезни при наличии N-MYC амплификации (выживаемость при тотальной и субтотальной резекции выше, чем у пациентов, которым была выполнена только биопсия опухоли) [25].

В табл. 1 отражены результаты лечения пациентов с локальной формой нейробластомы в возрасте до 1 года (n = 23, все протокольные) и старше 1 года (n = 40, из них протокольные — 36, наблюдавшиеся — 4).

Как видно из табл. 1, различия статистически недостоверны, однако имеется тенденция к лучшей выживаемости в группе больных с тотальной резекцией опухоли ($p=0,57$), что согласуется с данными мировой литературы.

При метастатической форме болезни (стадия IV) в группе пациентов с totally выполненной резекцией отмечалось достоверное увеличение выживаемости по сравнению с группой, где была выполнена только биопсия опухоли ($p<0,01$) (рис. 2).

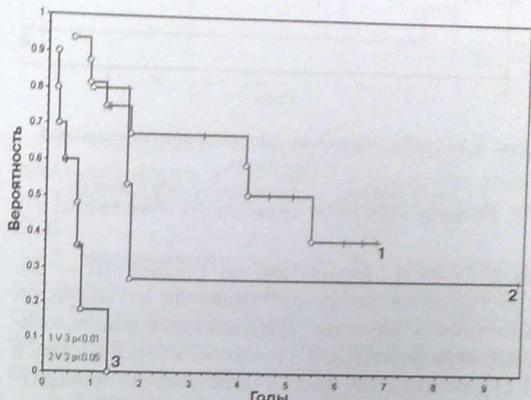


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость при IV стадии нейробластомы в зависимости от радикальности выполненного хирургического вмешательства.

1 — тотальная резекция (n=16), в ремиссии n=8, БСВ 0,38±0,12;
2 — субтотальная резекция (n=8), в ремиссии n=2, БСВ 0,27±0,2;
3 — только биопсия (n=10), в ремиссии n=2, БСВ 0,00.

Определение N-MYC амплификации в опухоли было выполнено только у 40 пациентов, из них позитивными были 12, среди которых 7 человек со стадией IV (из них протокольных 4, а у 3 отказы от лечения). Поэтому в нашем исследовании не представилось возможным оценить влияние радикальности выполнения хирургического вмешательства на выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от статуса по N-MYC.

Согласно данным литературы, для пациентов с метастатической формой болезни или с прогрессированием на фоне стандартной терапии локальной формы нейробластомы шансом на излечение является проведение высокодозной ПХТ с поддержкой стволовыми клетками. Для пациентов в полной ремиссии миелоаблативная химиотерапия направлена на эрадикацию резидуальных опухолевых клеток. Для пациентов вне полной ремиссии после индукционной фазы интенсификация терапии с ауто-ТГСК (трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) используется для преодоления резистентности к традиционной химиотерапии и достижения полной ремиссии [3, 7, 9, 10, 18]. В рамках данного исследования высокодозная консолидация с поддержкой ауто-ТГСК была проведена 19 больным (со ста-

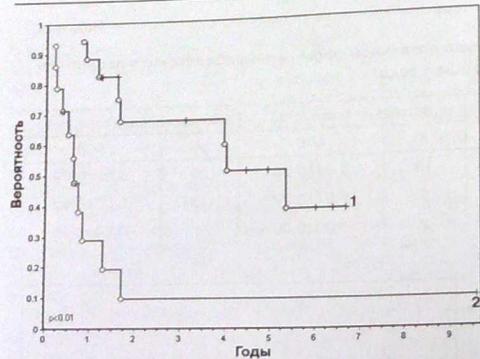


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость при IV стадии нейробластомы.

1 — с ауто-ТГСК ($n=17$), в ремиссии $n=9$, БСВ $0,38 \pm 0,12$;
2 — без ауто-ТГСК ($n=14$), в ремиссии $n=3$, БСВ $0,10 \pm 0,08$.

дней IV — 17 пациентам, со стадией III — 2). Для снижения риска контаминации опухолевыми клетками в качестве трансплантата использовались периферические стволовые клетки и лишь в 1 случае костный мозг. В мире активно проводятся исследования эффективности CD34+ позитивной селекции для снижения контаминации ПСК и опасности реинфузии опухолевых клеток. Однако достоверных данных об улучшении безрецидивной выживаемости при использовании селектированного CD34⁺-трансплантата не получено.

Общая выживаемость больных со стадией IV была статистически достоверно выше ($p<0,01$) в группе получивших высокодозную консолидирующую терапию с ТГСК и составила $0,50 \pm 0,12$ (медиана наблюдения 38,9 мес), чем в группе без данного этапа лечения — $0,08 \pm 0,17$ (медиана наблюдения 7,98 мес). Данные по БСВ представлены на рис. 3 (медиана наблюдения в первой группе составила 38,9 мес, во второй — 7,67 мес).

Для оценки посттрансплантационной выживаемости мы провели цензурирование данных для ОВ и БСВ на дату ТГСК. Данные анализа свидетельствуют, что выполнение высокодозной консолидации с ТГСК позволило увеличить бессобытийную выживаемость на 12%, которая в итоге составила 27% (результаты ОВ и БСВ после ТГСК представлены на рис. 4).

Медиана наблюдения в первой группе составила 43,03 мес, во второй 41,47 мес. Два пациента погибли от инфекционных осложнений на фоне длительного цитопенического синдрома после ТГСК, у 6 отмечался рецидив заболевания.

Следует отметить, что в проведенном исследовании подтверждается значимость ответа на индукционную терапию в прогнозе выживаемости после высокодозной терапии с ауто-ТГСК. Дети, которые достигли полной ремиссии и очень хоро-

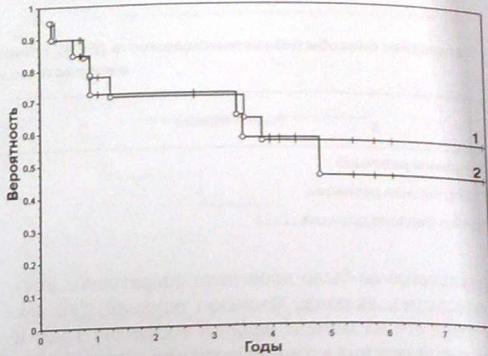


Рис. 4. Выживаемость у пациентов с нейробластомой после ауто-ТГСК (стадия IV — 17 пациентов, стадия III — 2 пациента).

1 — общая $n=19$, живы $n=12$, ОВ $0,57 \pm 0,11$; 2 — бессобытийная $n=19$, в ремиссии $n=11$, БСВ $0,46 \pm 0,11$.

шего ответа перед выполнением ТГСК, имеют более высокие результаты выживаемости, в отличие от тех, кто получает ТГСК при стабилизации болезни или при прогрессировании [10, 21]. По нашим данным, 12 из 19 пациентов имели полную ремиссию или очень хороший парциальный ответ, 7 — парциальный ответ. Из 12 пациентов с хорошим ответом на индукционную терапию рецидив отмечался в 1 случае (пациент с N-MYC-позитивной опухолью), а из 7 с частичным ответом — рецидив заболевания возник у 6. Таким образом, основной задачей терапии нейробластомы является максимальная санация пациента от опухолевых клеток на этапе индукционной терапии.

Результаты выживаемости в рамках нашего исследования сопоставимы с данными исследовательских групп, использующих аналогичный режим кондиционирования [23].

Другим наиболее используемым режимом высокодозной химиотерапии в мире является карбоплатин+этопозид+мелфалан±тотальное облучение тела [3, 7, 18]. Определение наиболее эффективного режима консолидирующей терапии — цель проводимого в настоящее время мультицентрового исследовательского протокола NB 1/ESIOP 2004 с рандомизацией режимов кондиционирования: бусульфан/мелфалан или карбоплатин/этопозид/мелфалан.

Для улучшения результатов лечения предприняты попытки интенсификации консолидирующей терапии путем проведения последовательных tandemных [8, 16] и тройных tandemных трансплантаций [12] с использованием различных химиотерапевтических агентов. Однако дальнейшая эскалация химиотерапии может иметь чрезвычайно высокую цену — повышение смертности, ассоциированной с лечением, а поэтому нуждается в дальнейшем изучении. При анализе

Причины смерти у больных нейробластомой в зависимости от возраста и стадии

Причины смерти	IV стадия (возраст >1 года), n=24		Все стадии (возраст до 1 года), n=32		Стадии III, III, n=52	
	Число	%	Число	%	Число	%
Смерть в индукции	3	(12,5%)	1	(3,1%)	-	-
Смерть в ремиссии в аплазии от инфекционных осложнений	4	(16,6%)	-	-	-	-
После ауто-ТГСК*	2	(8,3%)	-	-	-	-
Смерть от прогрессирования на лечении	2	(8,3%)	3	(9,4%)	9	(17,3%)
Смерть от рецидива заболевания	6	(25%)	-	-	3	(5,7%)

* Из 4 умерших в аплазии от инфекционных осложнений.

з эффективности лечения нейробластомы была также оценена его переносимость; эти результаты представлены в табл. 2.

Не так давно были установлены такие биологические факторы, как, в частности, N-MYC-амплификация и ДНК-полидия, имеющие критическое значение в определении ответа на терапию [15, 19]. Поэтому на данном этапе наиболее перспективен выбор терапии, который основывается на биологических факторах риска. Несомненно, важным является изучение минимальной метастатической формы болезни для более точного стадирования и оценки ответа на лечение с использованием таких методов исследования, как иммунофенотипирование, иммуноцитохимия, цитогенетика и молекулярная биология. В целом, на современном этапе прогресс в лечении нейробластомы связывают со следующими направлениями:

1) изучение биологической природы заболевания и разработка новых методов диагностики;

2) усовершенствование стратификации групп риска с учетом биологических особенностей заболевания и разработка комбинированной терапии для эффективного лечения неблагоприятных форм;

3) разработка методов выявления МРБ для оценки эффективности проводимой терапии и контаминации аутотрансплантата перед проведением ТГСК, а также методов очистки аутотрансплантата от остаточных опухолевых клеток.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о хороших результатах лечения у пациентов с нейробластомой, имеющих I, II и IV стадию заболевания (10-летняя БСВ 0,94). Однако показатели 10-летней БСВ при III и особенно при IV стадии являются неудовлетворительными (0,61 и 0,27 соответственно), что, хотя и согласуется с мировыми данными, требует дальнейшего усовершенствования подходов к терапии.

2. Радикально выполненная операция при локальной форме заболевания у пациентов старше 1 года способствует лучшим результатам по БСВ.

3. Использование ауто-ТГСК статистически достоверно улучшает результаты лечения пациентов с IV стадией заболевания (0,5 против 0,12 по общей выживаемости, 0,38 против 0,1 по выживаемости без прогрессии, $p<0,01$).

4. Учитывая то, что после проведения трансплантации основная причина смерти — это рецидив заболевания, возможное улучшение результатов лечения, скорее всего, будет связано с более тщательным выбором времени проведения ТГСК, что будет зависеть от статуса МРБ на момент ТГСК. Наличие очищенного от остаточных опухолевых элементов трансплантата, возможно, также будет играть немаловажную роль в отношении прогноза заболевания.

Авторы статьи выражают искреннюю благодарность замечательному хирургу Д.В.Кочубинскому, заведующему отделения младшего возраста ГУ РНПЦДОГ, за его неоцененный вклад в лечение данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Клинические лекции по детской онкологии / Под ред. Л.А.Дурнова.—М., 2004.—С. 145–157.
- Ланцковский Ф. Детская гематология и онкология. Изд. 3-е / Пер. с англ.—М., 2005.—С. 484–485.
- Berthold F., Boos J., Burdach S., Ertmann R. et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma // Lancet Oncology.—2005.—Vol. 6.—P. 649–658.
- Berthold F., Hero B., Kremens B. et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979–1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year age // Cancer Lett.—2003.—Vol. 197.—P. 11–17.
- Cheung N.K., Kuahner B.H., Quaglia M. et al. Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy : an analysis of clinical and biological markers // Europ. J. Cancer.—1997.—Vol. 33.—P. 117–120.

6. Cheung L., Collins N., Kushner B.H. et al. Quantitation of GD2 synthase mRNA by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction: utility in bone marrow purging of neuroblastoma by anti-GD2 antibody 3F8 // Cancer (Philad.).—2002.—Vol. 94.—P. 3042–3048.
7. Fish J.D., Grupp S.A.. Stem cell transplantation for neuroblastoma // Bone Marrow Transplantation.—2008.—Vol. 41.—P. 159–165.
8. George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C. et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell – supported transplantation: long-term survival update // J. Clin. Oncol.—2006.—Vol. 24.—P. 2891–2896.
9. Handgretinger R., Lang P., Ihm K. et al. Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34⁺ progenitor cells: efficacy, hematopoietic reconstitution and long-term outcome in children with high-risk neuroblastoma // Bone Marrow Transplantation.—2002.—Vol. 29.—P. 731–736.
10. Imaizumi M., Watanabe A., Kikuta A. et al. Improved survival of children with advanced neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Tohoku neuroblastoma study group // Tohoku J. Exp. Med.—2001.—Vol. 195.—P. 73–83.
11. Kaneko M., Tsuchida Y., Mugichima H. et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with N-myc amplification // J. Pediatr. Oncol.—2002.—Vol. 24.—P. 316–321.
12. Kletzel M., Katzenstein H.M., Haunt P.R. et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study // J. Clin. Oncol.—2002.—Vol. 20.—P. 2284–2292.
13. Kushner B.H., LaQuaglia M.P. et al. Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy // J. Clin. Oncol.—1996.—Vol. 14.—P. 373–381.
14. Ladenstein R., Lasset C., Philip T. et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation : a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry // J. Clin. Oncol.—1998.—Vol. 16.—P. 953–965.
15. Look A.T., Hays F.A., Shuster J.J. et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study // J. Clin. Oncol.—1994.—Vol. 9.—P. 581–591.
16. Marcus K.J., Shamberger R., Litman H. et al. Primary tumor control in patient with $\frac{3}{4}$ unfavorable neuroblastoma treated with tandem double autologous stem cell transplants // J. Pediatric. Hematol. Oncol.—2003.—Vol. 25.—P. 934–940.
17. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C. et al. Treatment of high – risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis – retinoic acid. CCG group // New. Engl. J. Med.—1999.—Vol. 341.—P. 1165–1173.
18. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C. et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, an 13-cis-retinoic acid // New Engl. J. Med.—1999.—Vol. 341.—P. 1165–1173.
19. Mora J., Gerald W.L., Qin J. et al. Molecular genetics of neuroblastoma and the implications for clinical management: a review of the MSKCC experience // The Oncologist.—Vol. 6.—P. 263–268.
20. Mossery R., Michon V.J., De Bernardi B. et al. Surgery as only treatment for INSS stage 2 neuroblastoma without MYCN amplification: final report of an European prospective trial // Adv. Neuroblast. Res.—Paris, 2002.
21. Trachair T.N., Vowels M.R. et al. Children with high risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation.—2007.—Vol. 40.—P. 741–746.
22. Tsuchida Y., Yokoyama J., Kaneko M. et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma // J. Pediatr. Surg.—1995.—Vol. 27.—P. 616–622.
23. Valteau-Couanet D., Benhamou E., Vassal G. et al. Consolidation with busulfan-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage IV neuroblastoma // Bone Marrow Transplantation.—2000.—Vol. 25.—P. 937–942.
24. Valteau-Couanet D., Rey A., Berthold F. et al. Children over one year of age with stage 4 neuroblastoma: results of the Retrospective European Study // Med. Pediatr. Oncol.—2000.—Vol. 35.—P. 255.
25. Von Schweinitz R., Hero D.B., Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma // Europ. J. Pediatr. Surg.—2002.—Vol. 12.—P. 402–409.

Поступила в редакцию 21.05.2008 г.

I.V. Proleskovskaya, T.V. Savitch, O.Y. Moreiko, N.N. Savva,
O.V. Aleinikova

RESULTS OF INFANTILE NEUROBLASTOMA TREATMENT IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Republican Center for Research and Treatment of Childhood Tumors and Blood Diseases, Minsk, Republic of Belarus

Our investigation was concerned with effectiveness of infantile neuroblastoma treatment in Belarus and dependence of prognosis on extent of radical surgery. The study involved 115 patients with morphologically confirmed diagnosis of primary tumor who were treated at the Center (1997–2007). Ten-year overall and relapse-free survival rates for favorable prognosis, stage I.II.III, were 1.00 and 0.94 ± 0.04 , respectively. They were significantly higher than those for intermediate (0.70 ± 0.09 and 0.61 ± 0.09) or high risk (0.32 ± 0.08 and 0.27 ± 0.08), respectively, ($p \leq 0.01$). The results for radical local surgery were better: 5-year relapse-free survival — 0.82 ± 0.09 as compared with subtotal excision (0.62 ± 0.12) and biopsy (0.5 ± 0.25) among patients older than 12 months. Autologous stem cell transplantation (ASCT) was followed by significant improvement: 6-year overall and relapse-free survival (stage IV) (0.5 ± 0.12 and 0.38 ± 0.12 , respectively) as compared those without ASCT (0.12 ± 0.08 and 0.1 ± 0.08), respectively, ($p \leq 0.01$). The main cause of death after ASCT was relapse. Poor results following post-ASCT treatment of stage IV tumor should be improved by more effective detection and removal of tumor cell harvest.