

Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская¹, О.И. Быданов¹, Н.Е. Конопля²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

Актуальность. Нейробластома (НБ) у детей редкое заболевание, оно составляет 7 % всех случаев онкологии в детском возрасте. В связи с этим эпидемиологический анализ требует накопления данных за длительный период времени.

Цель исследования — изучение заболеваемости, смертности и выживаемости детей 0–14 лет с НБ в Республике Беларусь (РБ).

Материалы и методы. На основании данных детского канцер-субрегистра, численности детского населения подсчитаны показатели заболеваемости, смертности и выживаемости с 1997 по 2017 г. Проведен сравнительный эпидемиологический анализ в 2 временных периодах (1997–2007 гг., 2008–2017 гг.).

Результаты и обсуждение. Показатель заболеваемости НБ в РБ, стандартизованный на возраст, составил $1,142 \pm 0,062$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 3,2 %. Показатель смертности за этот период — $0,32 \pm 0,03$ на 100 000 детского населения, прирост составляет 0,51 % в год. Основной причиной смерти пациентов с НБ является рецидив основного заболевания. В 2008 г. стал использоваться единый протокол для лечения всех групп риска, что привело к достоверному увеличению наблюдаемой популяционной выживаемости с 56 % (период с 1997 по 2007 г.) до 72 % (период с 2008 по 2017 г.) ($p = 0,0041$). При сравнении повозрастной структуры заболеваемости в Германии и РБ отмечается тот факт, что у нас имеет место достоверно более поздняя диагностика заболевания в возрастных категориях от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет, от 5 до 9 лет. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза в Германии составляет 14 мес, в нашей стране — 18 мес.

Заключение. Показатели стандартизированной заболеваемости и смертности от НБ в РБ соответствуют показателям канцер-регистров стран Западной Европы и США. Однако при анализе возраст-специфической частоты случаев заболевания отмечается недостаточная его диагностика в периодах от 0 до 1 года, с 1 года до 4 лет и с 5 до 9 лет по сравнению с данными Германии. Это требует дальнейшего совершенствования службы детской онкологии в стране.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, выживаемость, нейробластома, дети

Для цитирования: Пролесковская И.В., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):35–42.

Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya¹, O.I. Bydanov¹, N.E. Konoplya²

¹Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus;

²Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus; ag. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus

Introduction. Neuroblastoma (NB) in children is a rare disease, accounting for 7 % of all cases of oncological diseases in childhood. In this regard, epidemiological analysis requires the accumulation of data over a long period of time.

The purpose of the study is to study the morbidity, mortality and survival rate of children 0–14 years old with NB in the Republic of Belarus (RB).

Materials and methods. Based on the data from the children's cancer subregister, morbidity, mortality and survival rates in child population were calculated from 1997 to 2017. A comparative epidemiological analysis was carried out in 2 time periods (1997–2007, 2008–2017).

Results and discussion. The incidence rate of NB in the RB, standardized for age, was 1.142 ± 0.062 per 100 000 child population with an average annual growth rate of 3.2 % per year. The mortality rate for this period was 0.32 ± 0.03 per 100 000 child population, an increase of 0.51 % per year. The main cause of death in patients with NB is the recurrence of the underlying disease. In 2008, a single protocol was used to treat all risk groups, which led to a significant increase in the observed population survival rate from 56 % (1997–2007) to 72 % (2008–2017) ($p = 0.0041$). Comparing the age structure of morbidity in Germany and the RB, it is noted that we have a reliably later diagnosis of the disease in the age categories from 0 to 1 year, from 1 to 4 years, from 5 to 9 years. The median age of the patient at the time of diagnosis in Germany is 1 year and 2 months, in our country 1 year and 6 months.

Conclusion. Indicators of standardized morbidity and mortality from NB in the RB correspond to the indicators of cancer registries in Western Europe and the USA. However, analyzing the age of the specific incidence of the disease, insufficient diagnosis of the disease is noted in the periods from 0 to 1 year, from 1 to 4 years and from 5 to 9 years compared to the data in Germany. This requires further improvement of the pediatric oncology service in the country.

Key words: morbidity, mortality, survival, neuroblastoma, children

For citation: Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(1):35–42.

Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

О.И. Быданов: ведущий инженер отдела автоматизированных систем управления РНПЦ ДОГИ, e-mail: budanov@oncology.by; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, e-mail: n.konoplya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

O.I. Bydanov: Leading Engineer of Automated Control Systems of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: budanov@oncology.by; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Chemotherapy of the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Вклад авторов

И.В. Пролесковская: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме

О.И. Быданов: статистическая обработка данных

Н.Е. Конопля: анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: development of the concept and design of the article, collection and processing of data, statistical processing of data, analysis and interpretation of data, writing the text of the article, composing a resume

O.I. Bydanov: statistical data processing

N.E. Konoplya: data analysis and interpretation, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ), развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста. Ее частота встречаемости составляет 7–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Это самая частая солидная опухоль экстракраниальной локализации в возрасте до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6–8 случаев на миллион детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года [1, 2]. До настоящего времени в Республике Беларусь (РБ) не проводился полный анализ популяционных показателей заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции у детей с НБ. Огромную роль в решении этих задач играют национальные и региональные канцер-регистры. Детский канцер-субрегистр РБ придерживается рекомендаций Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), является ассоциированным членом Международной ассоциации канцер-регистров (International Association of Cancer Registries, IACR), принимает участие в проектах автоматизированной информационной системы по учету ЗНО у детей (Automated Childhood Cancer Information System, ACCIS) по изучению заболеваемости и выживаемости при ЗНО у детей в Европе. Электронная база Детского канцер-субрегистра функционально связана с клиническим реги-

стром пациентов с НБ, основная задача которого — анализ биологических и клинических характеристик опухоли, эффективности используемого лечения, его токсичности и исходов заболевания [3].

Цель исследования — провести анализ показателей заболеваемости и смертности пациентов в возрасте 0–18 лет с НБ в РБ за период с 1997 по 2017 г. Изучить показатели 5-, 10-, 15-летней выживаемости пациентов с НБ. На основании полученных результатов выявить тенденции заболеваемости и смертности пациентов с НБ, корреляцию показателя общей выживаемости (ОВ) пациентов с НБ с проводимым лечением.

Материалы и методы

В работе использованы данные Детского канцер-субрегистра, Национального статистического комитета РБ. Анализ показателей заболеваемости и смертности проведен за 20-летний период — с 1997 по 2017 г. из расчета числа случаев на 100 000 населения в возрасте 0–18 лет. Проведен анализ повозрастных трендов заболеваемости за период с 1997 по 2017 г. Выполнена сравнительная оценка показателей заболеваемости, смертности, анализ причин смерти в 2 временных периодах: 1997–2007 гг., 2008–2017 гг. Расчет повозрастных, грубых интенсивных показателей заболеваемости и смертности проведен на основании среднегодовой численности населения. Стан-

дартизованные на возраст показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с учетом мирового стандарта численности населения данной возрастной группы.

Динамика показателей заболеваемости и смертности за 1997–2017 гг. оценивалась как среднегодовые процентные изменения с 95 % доверительным интервалом [4]. Анализ причин смерти проведен согласно инструкции к методу «Модель (алгоритм) системы учета и анализа причин смерти пациентов, получавших лечение по поводу ЗНО в детском возрасте» [5]. Проводилась оценка популяционной наблюдаемой выживаемости больных 0–14 лет в указанных ранее 2 временных периодах. Для прогнозирования отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели 5-, 10-, 15-летней ОВ пациентов с НБ с использованием метода Каплана–Майера [4], различия в выживаемости оценивались с помощью log-rank-теста.

Результаты

Заболеваемость и смертность

За 1997–2017 гг. в РБ зарегистрировано 319 случаев НБ у детей в возрасте 0–18 лет, из них 165 (51,7 %) пациентов мужского пола, 154 (48,3 %) – женского пола. Медиана возраста составила – 18 мес (минимум – 4 дня, максимум – 12,35 года). Распределение числа случаев в зависимости от возраста было следующим: 0–1 года – 116 случаев; 1–4 года – 164; 5–9 лет – 40; 10–14 лет – 9; 15–18 лет – 0 случаев.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости за весь период составил $0,943 \pm 0,053$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 2,63 % (рис. 1), показатель заболеваемости, стандартизованный на возраст (0–14 лет, мировой стандарт численности населения), – $1,142 \pm 0,062$ на 100 000 детского населения со среднегодовым темпом роста 3,2 % (рис. 2).

Заболеваемость НБ в период с 1987 по 1996 г. составляла $0,43 \pm 0,04$ (прирост – 0,86 % в год). При сравнительном анализе показателей заболеваемости в 2 временных периодах – 1997–2007 гг. и 2008–2017 гг. – отмечается рост показателя в 1997–2007 гг. со среднегодовым темпом прироста 6,98 %. Это связано с созданием Центра детской онкологии и гематологии – пациенты со всей республики стали концентрироваться в одном учреждении, унифицировались подходы к диагностике и лечению, проводилась работа кафедры детской онкологии и гематологии, направленная на повышение качества образования в области детской онкологии первичного звена педиатрической службы страны. С разработкой и внедрением единых подходов к диагностике и раннему выявлению пациентов с НБ в РБ в 2008–2017 гг. значительно снизился темп прироста показателя заболеваемости (табл. 1).

Показатель смертности, стандартизованный на возраст, за период 1997–2017 гг. составил $0,32 \pm 0,03$ на 100 000 детского населения, прирост – 0,51 % в год, тренд в динамике положительный, однако как видно из рис. 2, он колеблется из года в год. Периодическое

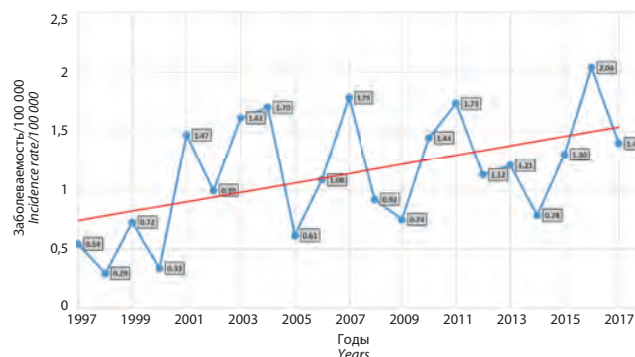


Рис. 1. Грубый интенсивный показатель заболеваемости НБ в РБ пациентов в возрасте 0–14 лет в 1997–2017 гг.

Fig. 1. Rough intensive indicator of the incidence rate of NB in Belarus patients aged 0–14 years in 1997–2017

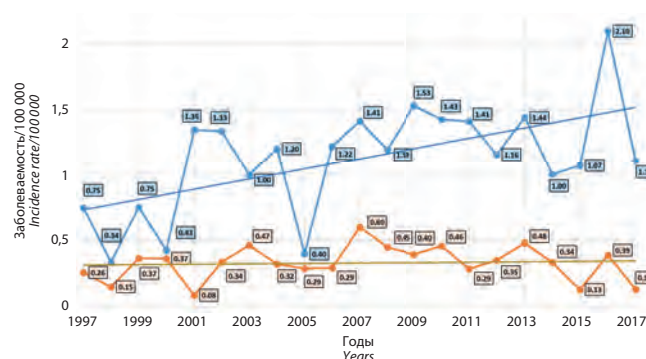


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности пациентов с НБ в РБ в возрастной группе 0–14 лет в 1997–2017 гг. (мировой стандарт)

Fig. 2. Standardized rate of morbidity and mortality of patients with NB in Belarus in the age group 0–14 years in 1997–2017 (world standard)

повышение показателя связано, по нашему мнению, с увеличением продолжительности жизни пациентов после рецидива заболевания в связи с применением 2-й и 3-й линий терапии, чего не использовалось ранее. При этом в 1997–2007 гг. отмечался значимый рост показателя смертности, который составил 0,31 на 100 000 детского населения с темпом прироста 6,79 % в год. Интенсивное снижение показателя смертности от НБ в 2008–2017 гг. связано с разработкой и внедрением нового протокола лечения детей с НБ, основанного на взвешенном подходе к выбору стратегии лечения, объема хирургического вмешательства, сопроводительной терапии (см. табл. 1).

При анализе повозрастной заболеваемости в указанные периоды отмечается, что в связи с улучшением качества диагностики и ростом онкологической настороженности педиатрической службы, внедрением в план обучения педиатров медицинских университетов 42-часового цикла по детской онкогематологии, в возрастной группе от 0 до 5 лет стали выявлять больше случаев заболевания по сравнению с периодом 1997–2007 гг. (рис. 3).

При сравнительном анализе заболеваемости и смертности в 7 регионах республики между показателями не было выявлено достоверной разницы ($p > 0,05$) (рис. 4).

Таблица 1. Основные эпидемиологические показатели у детей с НБ в 2 временных периодах

Table 1. Main epidemiological indicators in children with NB in 2 time periods

Параметр Parameter	1997—2007	2008—2017	p	1997—2017
Заболеваемость на 100 000 детского населения Incidence per 100 000 child population				
Случаи Cases	129	190		319
Соотношение м:д Male/female ratio	1,26	0,96	0,23	1,07
Грубый интенсивный показатель Rough intensive indicator	0,67	1,30	< 0,01	0,94 (0,84—1,04)
Стандартизированный показатель, мировой стандарт Standardized rate (world standard)	0,91	1,35	< 0,01	1,13 (1,00—1,25)
Прирост/убыль стандартизированного показателя в год, % Increase/decrease of the standardized indicator per year, %	6,96	0,22		3,28
Подтверждение, % Confirmed, %				
Морфология Morphology	99,22	99,47	0,78	99,37
Только свидетельство о смерти Death certificate only	0,78	0,53		0,63
Смертность (на 100 000) Mortality (per 100 000)				
Случаи Cases	48	48		96
Соотношение м:д Male/female ratio	1,53	1,40	0,84	1,46
Грубый интенсивный показатель Rough intensive indicator	0,25	0,33	0,53	0,28 (0,23—0,34)
Стандартизированный показатель, мировой стандарт Standardized rate (world standard)	0,31	0,34	0,81	0,32 (0,26—0,39)
Прирост/убыль стандартизированного показателя в год, % Increase/decrease of the standardized indicator per year, %	6,79	7,72		0,51
Смертность/заболеваемость Mortality/Incidence ratio	0,34	0,25		0,29
ОВ, % Overall survival, %				
1 год 1 year	75,19	89,95	0,0041	84,28
5 лет 5 years	59,69	73,95		68,44
10 лет 10 years	56,57	71,75		65,63
15 лет 15 years	55,58	—		63,75

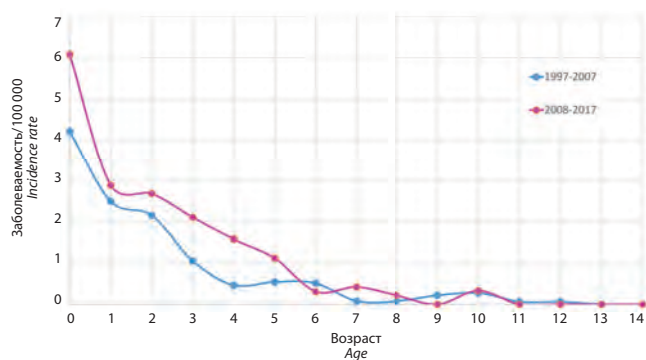


Рис. 3. Повозрастной показатель заболеваемости НБ в РБ у пациентов 0–14 лет в 1997–2017 гг.

Fig. 3. The age-specific incidence rate of NB in the RB in patients 0–14 years in 1997–2017

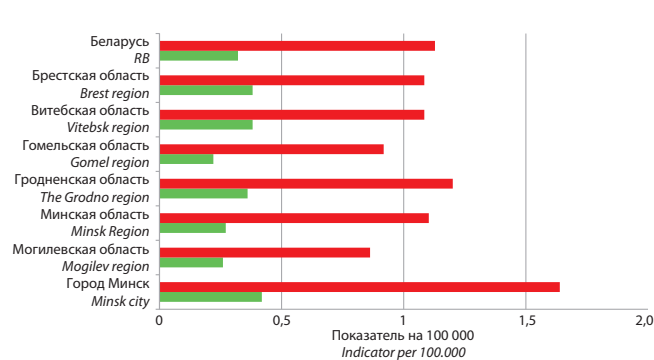


Рис. 4. Заболеваемость и смертность у детей 0–14 лет с НБ по регионам Республики Беларусь

Fig. 4. Morbidity and mortality in children 0–14 years old with NB in the regions of RB

Активный темп роста показателя заболеваемости в 1997–2007 гг. связан с улучшением качества диагностики и морфологической верификации НБ, а также полным учетом всех случаев заболевания. Все это стало возможным благодаря развитию службы детской онкологии в РБ. Об этом свидетельствуют и динамика показателя смертности со среднегодовым темпом снижения 7,72 %, и снижающийся коэффициент смертность/заболеваемость, который составил 0,25 за последнее десятилетие.

Показатели годичной, 5- и 10-летней ОВ увеличились. В 2008 г. стал использоваться единый протокол для лечения пациентов с НБ всех групп риска, что привело к достоверному увеличению наблюдаемой популяционной выживаемости с 56 % (22-летняя в 1997–2007 гг.) до 72 % (12-летняя в 2008–2017 гг.) ($p = 0,0041$) (рис. 5).

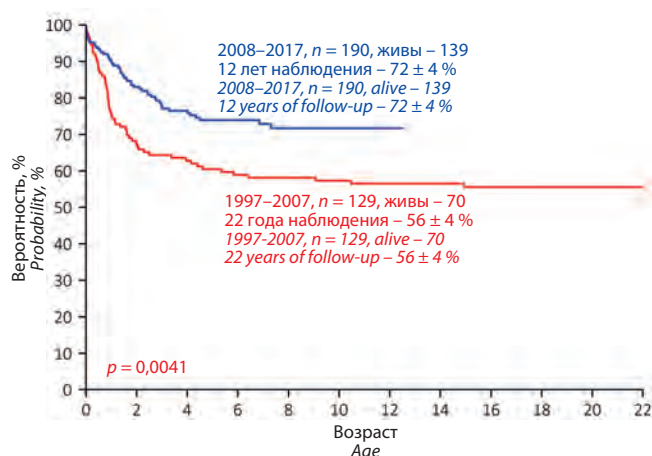


Рис. 5. Наблюдаемая популяционная выживаемость пациентов с НБ в РБ в 1997–2017 гг.

Fig. 5. Observed population survival of patients with NB in RB in 1997–2017

Причины смерти

Как можно видеть по представленным в табл. 2 данным, основной причиной смерти пациентов с НБ

Таблица 2. Причины смерти пациентов 0–14 лет с НБ в РБ в 1997–2017 гг.

Table 2. Causes of death in patients from 0–14 years old with NB in RB in 1997–2017

Показатель Indicator	1997–2007		2008–2017		p
	n	%	n	%	
Всего смертей Total deaths	48	100,0	48	100,0	
Прогрессирование основного заболевания/первичная резистентность опухоли Progression of main disease/primary resistance of the tumor	11	22,9	1	2,1	0,0021
Рецидив Relapse	20	41,7	29	60,4	0,0661
Смерть, связанная с терапией Therapy related death	8	16,7	12	25,0	0,3148
Смерть до начала специального лечения Death before special treatment	1	2,1	1	2,1	1,0000
Отказ от лечения Refusal of treatment	3	6,3	2	4,2	0,6459
Другое Other	3	6,3	2	4,2	0,6459
Не установлено Not defined	2	4,2	1	2,1	0,5574

в РБ является рецидив основного заболевания. Так, в первый временной период на 1-м месте была смертность от рецидива заболевания – 41,7 %, на 2-м месте стоит прогрессия основного заболевания (первичная резистентность) – 22,9 % и на 3-м – причины, связанные с проводимой терапией, – 16,7 %. Большое количество смертей от прогрессии основного заболевания ассоциировано с тем, что до 2000 г. не было возможности определять такие важные биологические прогностические неблагоприятные характеристики опухоли, как N-MYC-амплификация и del1p [6–9], не были унифицированы подходы к стадированию, не проводилась диагностика с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) – достоверная оценка степени распространения опухоли. Учитывая выше изложенное, неправильно выделялась группа высокого риска, а это в свою очередь приводило к назначению неадекватной по интенсивности терапии и к прогрессии болезни.

С 2008 г. пациенты стали получать лечение в рамках единого протокола с обязательным цитогенетическим анализом опухолевых клеток. В дальнейшем результат цитогенетического исследования использовался в качестве одного из стратификационных параметров, определяющих группу риска, унифицировались подходы к стадированию, появилась возможность МЙБГ-диагностики. Поэтому в следующий временной период немного изменилась структура смертности: на 1-м месте стоят по-прежнему рецидивы основного заболевания – 60,4 %, на 2-м – смерть, связанная с терапией, – 25 %, на 3-м – отказ от терапии и другие причины. Следует отметить достоверное снижение смертей, связанных с прогрессией основного заболевания ($p = 0,0021$). Смерть от первичной резистентности стала сопоставима с данными Германии на протоколе NB-2004 [10].

Учитывая, что смерть, связанная с терапией, является в основном управляемой летальностью (за исключением выявления глубоко запущенных

случаев и попыткой их лечения, в данный временной период это 8,3 % — 4 наблюдения), а ее уровень довольно высокий — 25 %, следовательно в улучшении применяемой сопроводительной терапии и обучении первичного звена с формированием онкологической настороженности мы видим имеющийся резерв по снижению смертности от НБ.

Международные сравнения

По данным литературы, была зафиксирована значительная разница между уровнями заболеваемости в разных странах. Стандартизированный показатель заболеваемости НБ на 100 000 населения в возрасте 0–14 лет варьировался: 0,38 (Мексика), 0,47 (Чили), 0,59 (Бразилия), 0,83 (Аргентина), 0,91 (Уругвай), 1,04 (США), 1,09 (Европа), 1,37 (Германия) [11]. Было сделано допущение о взаимосвязи уровня заболеваемости НБ и высокого социально экономического статуса страны [12]. В районах, не входящих в крупные агломерации (США), возможными причинами более низкой заболеваемости стали недоучет и экологические факторы [13]. В РБ уровень заболеваемости НБ составляет 1,13 на 100 000 детского населения, что соответствует стандартизированным показателям Западной Европы и США. По данным ПСС-3, в возрастной структуре в странах Западной Европы и США преобладают пациенты от 0 до 4 лет, причем

их возраст-специфический состав в этой возрастной категории варьирует от 2,3 до 4,7 на 100 000 детского населения. В РБ он составляет 2,02, что говорит об имеющемся резерве более ранней диагностики заболевания [14].

Учитывая то, что в нашей стране для лечения пациентов с НБ используется адаптированный протокол группы POG NB-2004, мы решили сравнить эпидемиологические данные по НБ, полученные в РБ, с опубликованными данными канцер-регистра Германии за 2006–2015 гг. [15].

Относительная частота НБ в Германии составила 1205/17 580 — 7 %, в РБ — 319/5678 — 5,6 %. При сравнении относительной частоты НБ в 2 изучаемых периодах в нашей стране, в 1997–2007 гг. она составляла 129/2970 — 4,3 %, в 2007–2017 гг. — 190/2708 — 7,0 % ($p < 0,0001$). Таким образом, в последнее десятилетие наши данные сопоставимы с результатами Германии по относительной частоте НБ в детской популяции (табл. 3).

На основании данных из табл. 3 можно отметить, что в РБ имеет место достоверно более поздняя диагностика заболевания в возрастных категориях от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет и от 5 до 9 лет. Для детей в возрасте до 4 лет, возможно, различия связаны с использованием в Германии скрининговых про-

Таблица 3. Сравнение статистических показателей заболеваемости по данным канцер-регистров Германии и РБ

Table 3. Comparison of statistical indicators of morbidity according to the cancer registries of Germany and RB

Показатель Indicator	Германия Germany 2006–2015		Беларусь Belarus 1997–2017		p
	n	%	n	%	
Всего смертей Total deaths	1205	100	319	100	
Мальчики Boys	682	56,6	165	51,7	0,12
Девочки Girls	523	43,4	154	48,3	
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 Standardized rate (0–14) per 100 000	1,35	—	1,13	—	—
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 (мальчики) Standardized rate (0–14) per 100 000 (boys)	1,49	—	1,12	—	—
Стандартизированный показатель заболеваемости (0–14) на 100 000 (девочки) Standardized rate (0–14) per 100 000 (girls)	1,2	—	1,13	—	—
Число случаев, возраст < 1 года Number of cases, age < 1 year	562	46,6	111	34,8	0,0002
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст < 1 года Rough intensive indicator of the incidence rate, age < 1 year	82,9	—	51,8	—	—
Число случаев, возраст 1–4 года Number of cases, age 1–4 years	533	44,2	162	50,8	0,0367
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 1–4 года Rough intensive indicator of the incidence rate, age 1–4 years	19,3	—	19,3	—	—
Число случаев, возраст 5–9 лет Number of cases, age 5–9 years	84	7,0	37	11,6	0,0066
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 5–9 лет Rough intensive indicator of the incidence rate, age 5–9 years	2,3	—	3,4	—	—
Число случаев, возраст 10–14 лет Number of cases, age 10–14 years	26	2,2	9	2,8	0,48
Грубый интенсивный показатель заболеваемости, возраст 10–14 лет Rough intensive indicator of the incidence rate, age 10–14 years	0,7	—	0,7	—	—

грамм по ранней диагностике НБ, которые привели к увеличению уровня заболеваемости, формированию онкологической настороженности, но не повлияли на смертность от 4-й стадии НБ [16].

Медиана возраста на момент постановки диагноза в Германии составляет 14 мес, в нашей стране — 18 мес. А как известно, дети до 18 месяцев имеют более благоприятное течение заболевания во всех группах риска [17].

Таким образом, мы видим существующий резерв улучшения диагностики и лечения НБ в выявлении случаев заболевания до 1 года, возможно, за счет внедрения обязательной ультразвуковой диагностики органов брюшной полости детям в возрасте от 6 до 9 месяцев.

Смертность от НБ в РБ составила 0,32 на 100 000 детского населения, что соответствует странам Западной Европы — 0,23 случая на 100 000 в Германии, 0,30 случая во Франции, 0,46 случая в Великобритании [18]. Дальнейшее улучшение показателей выживаемости связано с изменением подходов к лечению пациентов группы высокого риска, так как именно эти больные формируют основную долю летальных случаев.

Это изменение подходов к терапии на сегодняшний день связано с эксплуатацией возможностей иммунной системы пациентов в борьбе с НБ. Эта сфера вызвала большой интерес с момента оценочного исследования A.L.Yu et al. [19], которые использовали антитела к ганглиозиду GD2 ch14.18, сарграмостим (гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор), интерлейкин-2 и изотретиноин. Недавно были разработаны и другие иммунотерапевтические подходы с акцентом на естественные киллеры, Т-клетки, клетки рецептора Т (CAR-T) химерного антигена и макрофаги [20, 21], но данные подходы все еще находятся в фазе доклинических или ранних клинических испытаний и должны продемонстрировать свою потенциальную полезность.

Выводы

1. За период с 1997 по 2017 г. в РБ отмечается рост заболеваемости НБ, причем в первую декаду этот рост был значительным за счет улучшения подходов к диагностике, повышения онкологической настороженности педиатрической службы, формирования детского канцер-субрегистра и качества учета пациентов. Поэтапно была выполнена морфологическая верификация всех выявленных случаев. В последующее десятилетие заболеваемость вышла на плато, отмечается незначительный ежегодный прирост в 0,22 %. Статистически достоверных различий по заболеваемости и смертности между регионами РБ не обнаружено.

2. Показатель смертности от НБ в РБ за период с 1997 по 2017 г. растет незначительно, отмечаются ежегодные колебания, связанные с использованием 2-й и 3-й линий терапии для пациентов. Основной причиной смерти при НБ является рецидив основного заболевания (60 %). Изменилась структура причин смерти, уменьшилось количество первичной резистентности основного заболевания за счет применения более современных подходов к диагностике, стратификации групп риска и терапии.

3. За счет внедрения нового единого протокола лечения достоверно увеличилась наблюдаемая ОВ — с 56 до 72 %.

4. Показатели стандартизированной заболеваемости и смертности от НБ в РБ соответствуют показателям канцер-регистров стран Западной Европы и США. Однако при анализе возраст-специфической частоты случаев заболевания отмечается недостаточная диагностика НБ в периодах от 0 до 1 года, от 1 года до 4 лет и от 5 до 9 лет по сравнению с данными Германии. Это требует дальнейшего совершенствования службы детской онкологии в стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mueller S., Matthay K.K. Neuroblastoma: biology and staging. *Curr Oncol Rep* 2009;11(6):431–8. doi: 10.1007/s11912-009-0059-6.
- Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
- Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь: [анализ данных Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь за период с 1989 по 2006 гг.]. Минск: РНМБ, 2008. 182 с. [Savva N.N., Zborovskaya A.A., Aleinikova O.V. Malignant neoplasms in children of the Republic of Belarus: morbidity, survival, mortality, palliative care: [analysis of data from the Children's Cancer Subregister of the Republic of Belarus for the period from 1989 to 2006]. Minsk: RNMB, 2008. 182 p. (In Russ.).]
- Statistical Methods in Cancer Research: Descriptive Epidemiology. Esteve J. (ed.) Paris: IARC, 1994. Scientific Publications, № 128.
- Зборовская А.А. Инструкция к методу «Модель системы учета и анализа причин смерти детей со злокачественными новообразованиями». Минск, 2008. [Zborovskaya A.A. Instruction for method "Model for registration and analysis of death causes in children with cancer". Minsk, 2008. (In Russ.).]
- Bordow B., Norris M.D., Haber P.S., Marshall G.M., Haber M. Prognostic significance of *MYCN* oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3286–94. doi: 10.1200/JCO.1998.16.10.3286.
- White P.S., Maris J.M., Beltinger C., Sulman E., Marshall H.N., Fujimori M., Kaufman B.A., Biegel J.A., Allen C., Hilliard C., Valentine M.B., Look A.T., Enomoto H., Sakiyama S., Brodeur G.M. A region of consistent deletion in neuroblastoma maps within human chromosome 1p36.2–36.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(12):5520–4.
- Maris J.M., White P.S., Beltinger C.P., Sulman E.P., Castleberry R.P., Shuster J.J., Look A.T., Brodeur G.M. Significance of chromosome 1p loss of heterozygosity in neuroblastoma. *Cancer Res* 1995;55:4664–9. PMID: 7553646.
- Gehring M., Berthold F., Edler L., Schwab M., Amler L.C. The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma. *Cancer Res* 1995;55:5366–9. PMID: 7585602.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Pediatr Drugs* 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- 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;63:1362–7. doi: 10.1002/pbc.25987.
- Kamihara J., Ma C., Fuentes Alabi S.L., Garrido C., Frazier A.L., Rodriguez-Galindo C., Orjuela M.A. 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;64:321–3. doi: 10.1002/pbc.26244.
- Hsieh M.H., Meng M.V., Walsh T.J., Matthay K.K., Baskin L.S. 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;31:942–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bcc809.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. and the ICCC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
- Kaatsh 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. 178 p.
- Schilling F.H., 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;346:1047–53. doi: 10.1056/NEJMoa012277.
- Moroz V., Machin D., Faldum A., Hero B., Iehara T., Mosseri V., Ladenstein R., De Bernardi B., Rubie H., Berthold F., Matthay K.K., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., London W.B. 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;47:561–71. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.022.
- Pastoreb G., Sankilad R., Stillere C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project Claudia Spixa. *Eur J Cancer* 2006;42:2081–91. PMID: 28786082.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M., Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
- 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):739–42. doi: 10.1002/pbc.24030.
- Mackall C.L., Merchant M.S., Fry T.J. Immune-based therapies for childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:693–703. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.177.

Статья поступила в редакцию: 31.01.2021. Принята в печать: 11.02.2021.
Article was received by the editorial staff: 31.01.2021. Accepted for publication: 11.02.2021.