



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.4.008>
УДК 616 -006.487/036.08-053.2 (476)



Пролесковская И.В.¹, Конопля Н.Е.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Результаты лечения нейробластомы группы высокого риска у детей в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пролесковская И.В. – разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме; Конопля Н.Е. – научное редактирование статьи.

Подана: 15.08.2022

Принята: 25.10.2022

Контакты: proleskai@mail.ru, n.konoplya@mail.ru

Резюме

Введение. Нейробластома – самая частая экстракраниальная опухоль детского возраста. Прогноз заболевания зависит от возраста ребенка, биологических характеристик опухоли и стадии заболевания. Около 50% пациентов при инициальной диагностике имеют распространенное заболевание. Лечение пациентов группы высокого риска представляет собой сложную задачу, оно включает в себя химиотерапию, операцию, аутологичную трансплантацию костного мозга и иногда иммунотерапию. Несмотря на применение всех перечисленных методик, 5-летняя выживаемость пациентов немного превышает 50%.

Материалы и методы. В исследование вошли 189 протокольных и наблюдаемых пациентов с впервые установленным диагнозом нейробластомы в период с 2008 по 2017 год, получавших лечение на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии. Диагноз нейробластомы устанавливали согласно существующим международным критериям. Для стадирования использовалась модифицированная система INSS. В группу высокого риска вошли 77 пациентов (40,7%). Из них мальчиков 41 (53,2%), девочек 36 (46,8%). Возраст – от 0,27 года до 10,32 года, медиана возраста 2,88 года. Дети до 1 года – 6 пациентов (7,7%). Для лечения пациентов использовался протокол NB2004m. Медиана наблюдения составила 2,41 года.

Результаты. 12-летняя ОВ и БВ пациентов из группы высокого риска составила $45 \pm 7\%$ и $36 \pm 6\%$ соответственно, что сопоставимо с результатами данного протокола в Европе. Распределение по стадиям заболевания получено следующее: 1-я стадия – 3 (3,9%), 2-я стадия – 1 (1,3%), 3-я стадия – 6 (7,8%), 4-я стадия – 67 (87%). В опухолевых клетках пациентов с нейробластомой имели место следующие генетические аберрации: MYCN – 37 (48%), del/imb 1p36 – 31 (40,2%), del 11q23 – 15 (19,5%), 17gain – 8 (10,4%). При оценке прогностического значения ряда клинических и биологических факторов получено, что для группы высокого риска на БВ

пациентов не влияли возраст пациента, стадия заболевания и наличие неблагоприятных прогностических аберраций. В противоположность этому наличие поражения костей / костного мозга в дебюте заболевания достоверно ($p=0,025$) ухудшает прогноз заболевания. Значимыми прогностическими факторами явились ответ на индукционную терапию, так, при наличии ПО/ОХЧО 12-летняя БВ достигла 57%, и объем выполненного хирургического вмешательства, так, выполнение тотального и субтотального удаления опухоли, особенно для пациентов с МУС-N позитивными опухолями, улучшало БВ.

Заключение. Результаты терапии пациентов группы высокого риска с нейробластомой в Республике Беларусь сопоставимы с европейскими. При выполнении мультифакторного анализа прогностически неблагоприятными оказались следующие факторы: локализация первичной опухоли в области надпочечников / забрюшинного пространства и поражение костей и костного мозга в дебюте заболевания, недостаточный ответ на терапию, лучшая операция в виде биопсии опухоли.

Ключевые слова: нейробластома, дети, высокий риск, прогноз

Proleskovskaya I.¹, Konoplya N.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Results of Treatment of High-Risk Neuroblastoma in Children in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Proleskovskaya I. – development of the concept and design of the article, data collection and processing, statistical data processing, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, preparing a summary; Konoplya N. – scientific editing of the article.

Submitted: 15.08.2022

Accepted: 25.10.2022

Contacts: proleskai@mail.ru, n.konoplya@mail.ru

Abstract

Introduction. Neuroblastoma is the most common extracranial tumor in childhood. The prognosis of the disease depends on the age of the child, the biological characteristics of the tumor and the stage of the disease. Approximately 50% of patients at initial diagnosis have a common disease. Treatment of high-risk patients is complex and includes chemotherapy, surgery, autologous bone marrow transplantation, and sometimes immunotherapy. Despite the use of all these methods, the 5-year survival rate of patients slightly exceeds 50%.

Materials and methods. The study included 189 protocol and observed patients with newly diagnosed neuroblastoma from 2008 to 2017, who received treatment at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. The diagnosis of neuroblastoma was established according to existing international criteria. A modified INSS system was used for staging. The high-risk group



included 77 patients (40.7%). Of these, 41 boys (53.2%), girls 36 (46.8%). Age 0.27 to 10.32 years, median age 2.88 years. Children under 1 year – 6 patients (7.7%). The NB2004m protocol was used to treat patients. The median follow-up was 2.41 years.

Results. The 12-year OS and BV of high-risk patients was $45 \pm 7\%$ and $36 \pm 6\%$, respectively, which is comparable to the results of this protocol in Europe. The distribution by stages of the disease was obtained as follows: stage 1 – 3 (3.9%), stage 2 – 1 (1.3%), stage 3 – 6 (7.8%), stage 4 – 67 (87%). The following genetic aberrations occurred in the tumor cells of patients with neuroblastoma: MYCN – 37 (48%), del/imb 1p36 – 31 (40.2%), del 11q23 – 15 (19.5%), 17gain – 8 (10.4%). When evaluating the prognostic value of a number of clinical and biological factors, it was found that for the high-risk group, patients with EFS were not affected by the patient's age, disease stage, and the presence of unfavorable prognostic aberrations. In contrast, the presence of bone/marrow lesions at the onset of the disease significantly ($p=0.025$) worsens the prognosis of the disease. Significant prognostic factors were the response to induction therapy, as in the presence of CR/VGPR, 12-year-old BV reached 57%, and the volume of surgical intervention performed, so the implementation of total and subtotal tumor resection, especially for patients with MYC-N positive tumors, improved EFS.

Conclusion. The results of treatment of high-risk patients with neuroblastoma in the Republic of Belarus are comparable to European ones. When performing a multivariate analysis, the following factors turned out to be unfavorable prognostically: localization of the primary tumor in the area of the adrenal glands/retroperitoneal space and damage to the bones and bone marrow at the onset of the disease, insufficient response to therapy, and the best operation in the form of a tumor biopsy.

Keywords: neuroblastoma, children, high risk group, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома характеризуется широким спектром клинического поведения [1, 2]. Классификация нейробластомы на группы риска основывается на определенных клинических и молекулярно-генетических параметрах [3], группы риска служат в последующем для выбора терапии. Проводимые ведущими онкологическими группами исследования привели к значительному улучшению результатов лечения пациентов с нейробластомой [4]. Эти подходы направлены на интенсификацию лечения для пациентов из группы высокого риска [5–8] для улучшения показателей общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БВ). Были введены следующие элементы терапии: высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) с поддержкой аутологичной стволовой клеткой, МИБГ-терапия в первой линии лечения. Изучалась эффективность различных режимов кондиционирования. С 2008 года в стране для лечения пациентов с нейробластомой стал использоваться протокол NB2004М (модифицированный), который включал в себя эти новые терапевтические опции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных отдаленных результатов лечения и определение неблагоприятных прогностических факторов для пациентов группы высокого риска

с нейробластомой, что необходимо для дальнейшей оптимизации терапии пациентов группы высокого риска.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное нерандомизированное исследование вошли 189 (протокольных и наблюдаемых) пациентов с впервые установленным диагнозом нейробластомы в период с 2008 по 2017 год, получавших лечение на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии. Диагноз нейробластомы устанавливали согласно существующим международным критериям. Для стадирования использовалась модифицированная система INSS [6].

Критериями отнесения в группу высокого риска были следующие:

- любая стадия при наличии амплификации MYCN;
- стадия 4, возраст старше 1 года [11].

В группу высокого риска вошли 77 пациентов (40,7%). Из них мальчиков 41 (53,2%), девочек 36 (46,8%). Возраст – от 0,27 года до 10,32 года, медиана возраста 2,88 года. Дети до 1 года – 6 пациентов (7,7%). Для лечения всех пациентов с нейробластомой использовался протокол NB2004 М, который включал 6 блоков интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), операцию, МИБГ-терапию, высокодозную ПХТ с аутоТГСК (режим кондиционирования СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан)), при необходимости лучевую терапию и дифференцировочную терапию роакутаном. Модификации относились к группе высокого риска: не было рандомизации на использование экспериментальной индукции; МИБГ-диагностика с I123 у пациентов с тяжелым соматическим статусом на момент поступления выполнялась после 1 блока полихимиотерапии (ПХТ), так как это обследование не проводится в Республике Беларусь, а тяжелый соматический статус требовал немедленного начала лечения; не все пациенты могли получать МИБГ-терапию (она стала возможна с 2014 года). Медиана наблюдения исследуемой группы на точку цензурирования 01.07.2021 составила 2,41 года.

Оценивалось влияние на прогноз заболевания таких клинических, биологических и терапевтических факторов, как: стадия заболевания, локализация первичной опухоли, вид метастазов, наличие генетических aberrаций – амплификация MYCN и del1p, объем выполненного хирургического вмешательства, ответ на индукционную терапию.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA for Windows XP professional. Для оценки достоверности различий был использован χ^2 -тест. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана – Майера, их сравнение – с использованием Log-rank test. Мультифакторный анализ выполнялся с помощью построения регрессии Кокса. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая и бессобытийная 12-летняя выживаемость (ОВ и БВ) пациентов из группы наблюдения составила $45 \pm 7\%$ и $36 \pm 6\%$ соответственно, что сопоставимо с результатами данного протокола в Европе [9]. Распределение по стадиям заболевания получено следующее: 1-я стадия – 3 (3,9%), 2-й стадия – 1 (1,3%), 3-я стадия – 6 (7,8%), 4-я стадия – 67 (87%).



Мы оценили влияние стадии болезни (локальная/метастатическая) на прогноз заболевания). Так, БВ пациентов с локальными стадиями ($n=10$) составила $50\pm 16\%$, с 4-й стадией болезни $34\pm 6\%$ соответственно ($p=0,47$). Таким образом, для пациентов группы высокого риска мы не выявили преимущества для пациентов с локальной стадией болезни.

В опухолевых клетках пациентов с нейробластомой имели место следующие генетические аберрации: MYCN – 37 (48%), del/imb 1p36 – 31 (40,2%), del 11q23 – 15 (19,5%), 17gain – 8 (10,4%). Частота встречаемости этих аберраций, за исключением 17gain (определяется с 2017 года, малочисленная выборка и небольшой срок наблюдения), соответствует данным литературы. Наличие каждой из этих структурных аберраций сочетается с плохим прогнозом. Наличие амплификации MYCN, del/imb 1p36, del 11q23 является критерием, который учитывается при определении группы риска в различных международных системах классификации нейробластомы [10, 11].

Одним из параметров, влияющих на прогноз заболевания, является возраст пациента. Общеизвестно, что пациенты с нейробластомой более младшего возраста имеют лучший прогноз болезни. Ранее, так же как и в протоколе NB2004M, использовалось пороговое значение в 12 месяцев [12]. Сейчас в международных классификациях используется пороговое значение в 18 месяцев [3].

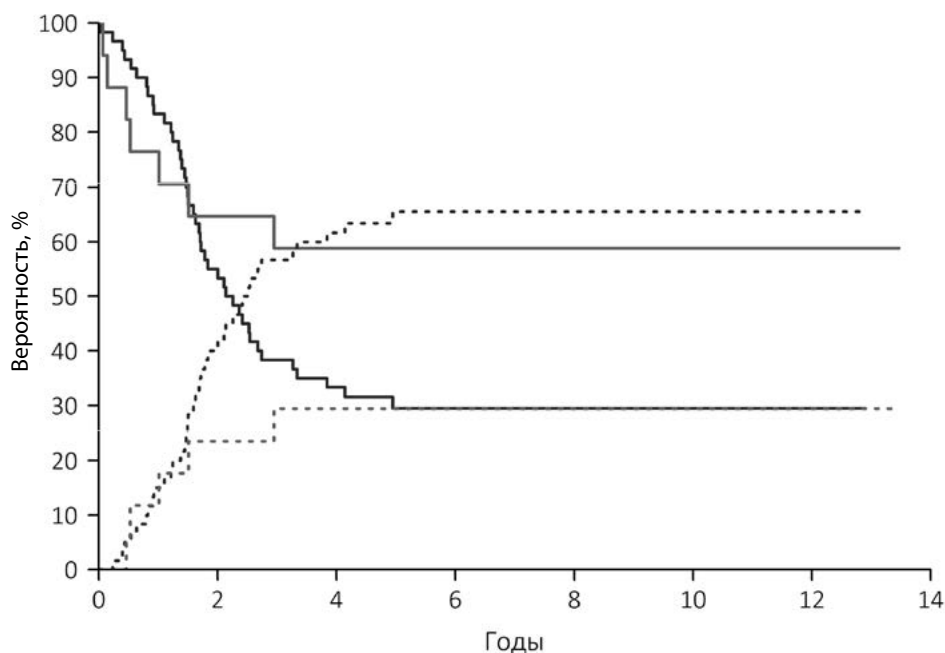
Мы оценили влияние такого важного прогностического фактора, как возраст и наличие этих генетических событий в клетках пациентов, на БВ пациентов группы высокого риска (результаты представлены в табл. 1).

Таким образом, ни возраст, ни наличие неблагоприятных генетических аберраций статистически достоверно не влияли на БВ пациентов в исследуемой группе.

Таблица 1
Влияние возраста и генетических характеристик опухоли на БВ пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Table 1
Effect of age and genetic characteristics of the tumor on EFS in patients with high-risk neuroblastoma

Признак	n	БВ	p
Возраст			
<12 мес.	6	50±20%	0,95
≥12 мес.	71	37±6%	
<18 мес.	14	50±13%	0,74
≥18 мес.	63	34±6%	
Цитогенетические характеристики			
MYCN+	37	33±13%	0,54
MYCN–	40	42±8%	
MYCN-del 1p+	10	0	0,37
MYCN-del 1p–	30	31±9%	
MYCN-del 11q+	12	37±20%	0,28
MYCN-del 11q–	8	38±17%	



1. БВ, другие метастазы, $n=17$, без событий 10; $59 \pm 12\%$
2. БВ, метастазы кости / костный мозг, $n=60$, без событий 18; $29 \pm 6\%$
3. КЧР, другие метастазы, $n=17$, рецидивов 5; $29,4\% \pm 11,5\%$
4. КЧР, метастазы кости и костный мозг, $n=60$, рецидивов 39; $65,5\% \pm 6,3\%$

Рис. 1. БВ и КЧР в зависимости от локализации метастазов у пациентов группы высокого риска с нейробластомой
Fig. 1. EFS and CIR depending on the localization of metastases in high-risk patients with neuroblastoma

Также было оценено влияние на прогноз заболевания наличия поражения костей в дебюте заболевания, так, БВ пациентов с поражением костей / костного мозга в дебюте заболевания ($n=60$) составила $29 \pm 6\%$, другие локализации метастазов ($n=17$) – $59 \pm 12\%$ ($p=0,11$). В этой группе пациентов достоверно чаще встречались рецидивы/прогрессия основного заболевания, $p=0,025$ (рис. 1).

Самым важным фактором, определяющим прогноз болезни, является получение пациентом адекватной терапии заболевания. При оценке ответа на индукционную терапию (до момента повторной операции) для всей группы получены следующие данные: полный ответ (ПО) – $n=9$ (12,3%) и очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – 10 (13,7%), частичный ответ (ЧО) – $n=45$ (61,6%) и стабилизация болезни (СБ) – 5 (6,9%), нет ответа – 4 (5,5%). Четыре пациента, умершие на терапии, в анализе не учитывались, это 3 смерти в индукции и 1 смерть в ремиссии, 39 – рецидив/прогрессирование основного заболевания, 1 вторичная опухоль (неходжкинская лимфома).



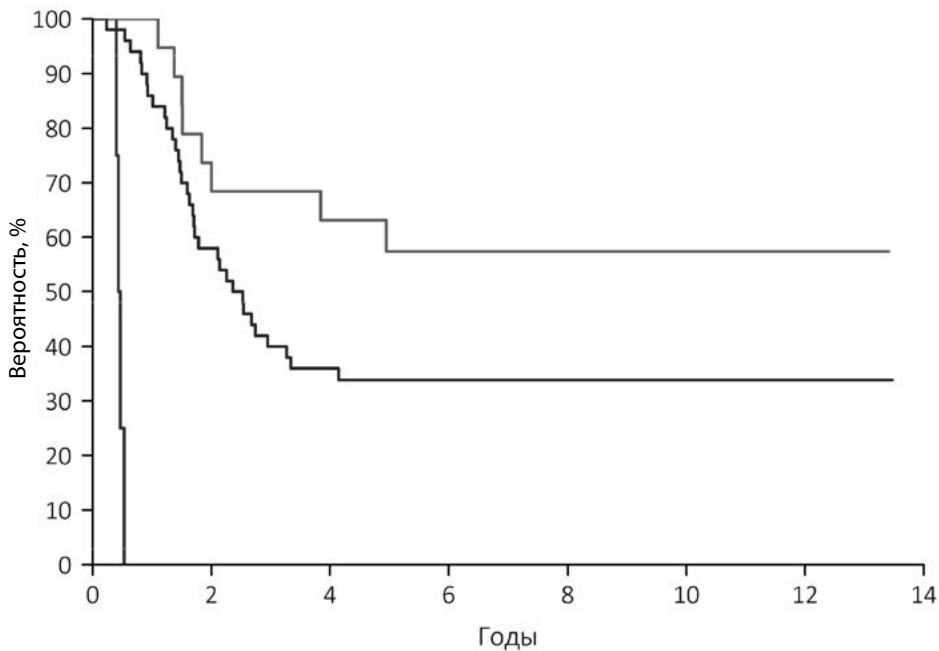
Из этих 3 смертей в индукции 2 кровоизлияния в мозг на фоне обширности поражения опухолью организма и связанной с этим выраженной тромбоцитопенией и дефицита факторов свертывания и 1 грибковый сепсис. Пациент, умерший в ремиссии на лечении, имел тяжелую аденовирусную пневмонию в ранний посттрансплантационный период.

На рис. 2 отражен анализ влияния ответа на индукционную терапию на БВ.

Мы также оценили влияние на прогноз заболевания статуса по основному заболеванию перед проведением аутоТГСК. Пациенты, имевшие ПО + ОХЧО, – $n=32$, у них БВ была $55\% \pm 9\%$, пациенты с ЧО + СБ – $n=32$, БВ – $28\% \pm 8\%$ соответственно ($p=0,026$).

Таким образом, можно отметить довольно высокую эффективность индукционной терапии – 87,6%, а также еще раз подтвердить, что ответ на терапию определяет прогноз заболевания.

Нейробластома – это солидная опухоль, поэтому важным этапом в терапии данного заболевания является хирургическое лечение. Если у пациента нет определяемых методами визуализации хирургических факторов риска, оперативное



1. ПО + ОХЧО, $n=19$, без событий $n=11$; $57\% \pm 11\%$
2. ЧО + СБ, $n=50$, без событий $n=17$; $34\% \pm 7\%$
3. Нет ответа, $n=4$, без событий $n=0$; 0%

Рис. 2. БВ пациентов с нейробластомой в зависимости от ответа на индукционную терапию ($p<0,0001$)

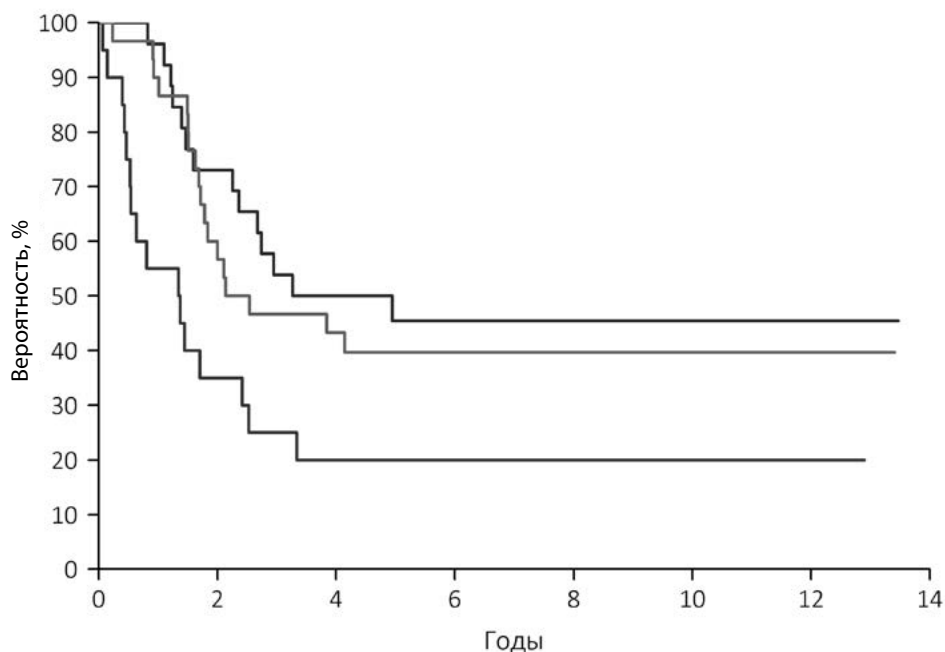
Fig. 2. EFS of patients with neuroblastoma depending on the response to induction therapy ($p<0.0001$)

вмешательство в объеме полной резекции выполняется на момент постановки диагноза. При наличии факторов хирургического риска операция выполняется изначально в объеме биопсии опухоли, а затем, после окончания индукции, предпринимается попытка удаления остаточной опухоли.

По данным литературы, нет однозначного мнения о необходимости радикально возможной хирургии у пациентов группы высокого риска, одни исследователи считают такой подход необоснованным [13], другие же с развитием современных технологий говорят о пользе оптимальной хирургии и ее разумной безопасности [14].

Нами проанализированы результаты лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска в зависимости от объема выполненной лучшей (степень радикальности) операции (рис. 3).

Особенно сильно объем выполненного хирургического вмешательства влиял на прогноз заболевания у пациентов с MYCN-позитивными опухолями. Так, при выполнении тотального/субтотального удаления опухоли ($n=27$) БВ составила $52\% \pm 10\%$, в то время как при выполнении хирургического вмешательства в объеме биопсии опухоли ($n=9$) БВ – $11\% \pm 10\%$ соответственно ($p < 0,0001$).



1. Тотальное удаление, $n=30$, 12 без событий; $40\% \pm 9\%$
2. Субтотальное удаление, $n=26$, 12 без событий; $45\% \pm 10\%$
3. Биопсия опухоли, $n=20$, 4 без событий; $20\% \pm 9\%$

Рис. 3. Влияние на БВ пациентов с нейробластомой группы высокого риска объема выполненного лучшего хирургического вмешательства ($p=0,003$)

Fig. 3. Effect on EFS in high-risk neuroblastoma patients of the volume of the best surgical intervention performed ($p=0.003$)



Таким образом, у пациентов группы высокого риска выполнение хирургического лечения (при условии отсутствия калечащих операций) в объеме тотального/субтотального удаления достоверно улучшает прогноз заболевания. У пациентов с МУС-N-положительными опухолями мы считаем, что нужно стремиться к наибольшему радикализму при условии технической возможности с использованием совместной работы мультидисциплинарной команды.

При выполнении мультифакторного анализа с целью выявления наиболее важных факторов, влияющих на прогноз заболевания у пациентов группы высокого риска с нейробластомой, была построена следующая модель ($p=0,02$) (табл. 2).

Таким образом, по нашим данным, наиболее значимыми изначальными факторами для группы высокого риска были: локализация опухоли в области надпочечников / забрюшинного пространства и наличие поражения костей и костного мозга.

С точки зрения терапии наиболее важными были ответ на терапию (ПО/ОХЧО) и объем выполненного хирургического вмешательства (субтотальное удаление остаточной опухоли).

В настоящее время пациенты с нейробластомой группы высокого риска на момент постановки диагноза рассматриваются в целом единым терапевтическим подходом с минимальной дополнительной стратификацией риска. Идентификация ультравысокой группы риска, т. е. подгруппы, основанной как на простых клинических критериях, присутствующих при постановке диагноза, так и на ответе на терапию, повышает вероятность того, что эти пациенты могут быть своевременно направлены

Таблица 2
Мультифакторный анализ для группы высокого риска
Table 2
Multivariate analysis for the high-risk group

Фактор	HR	CI 95	P
Ответ на терапию			
ПО/ОХЧО	1		0,02
ЧО/СБ	2,94	1,8–7,29	
Локализация первичной опухоли			
Другие	1		0,02
Надпочечники/забрюшинно	3,46	1,21–9,92	
Статус по MYC-N			
MYC-N–	1		0,06
MYC-N+	1,89	0,96–3,73	
Локализация метастазов			
Другие	1		0,052
Кости / костный мозг	2,65	0,99–7,11	
Объем лучшего хирургического вмешательства			
Тотальное удаление	1		
Субтотальное удаление	0,46	0,21–0,99	0,048
Биопсия	1,44	0,68–3,07	0,34

на альтернативное экспериментальное лечение, так как они не получают пользу от стандартной терапии для группы высокого риска. Данный подход также широко обсуждается в литературных источниках [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К группе высокого риска относятся 40,7% пациентов, что соответствует данным литературы. Результаты лечения пациентов по ОВ и БВ соответствуют результатам протокола NB2004 в Европе. При выполнении мультифакторного анализа прогностически неблагоприятными для БВ пациентов с нейробластомой оказались следующие факторы: локализация первичной опухоли в области надпочечников / забрюшинного пространства и поражение костей и костного мозга в дебюте заболевания, недостаточный ответ на терапию, лучшая операция в виде биопсии опухоли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Irwin M.S., Park J.R. (2015) Neuroblastoma: Paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am*, 62, pp. 225–256. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.015
2. Bagatell R., Cohn S.L. (2016) Genetic discoveries and treatment advances in neuroblastoma. *Curr Opin Pediatr*, 28, pp. 19–25. doi: 10.1097/MOP.0000000000000296
3. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B. (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 27, pp. 289–297. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785
4. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L. (2015) Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 33, pp. 3008–3017. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648
5. Kreissman S.G., Seeger R.C., Matthay K.K. (2013) Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, pp. 999–1008. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7
6. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B. (2016) 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*, 34 (suppl; abstr LBA3). doi: 10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA3
7. Ladenstein R., Po'tschger U., Pearson A.D.J. (2017) 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*, 18, pp. 500–514. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0
8. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. (2010) Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, 363, pp. 1324–1334. doi: 10.1056/NEJMoa0911123
9. Frank Berthold, Claudia Spix, Peter Kaatsch (2017) Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Pediatr Drugs*, 19, pp. 577–593. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3
10. Elizabeth Sokol and Ami V. Desai (2019) The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma. *Children*, 6, p. 27. doi: 10.3390/children602002
11. Mazzocco K., Defferrari R., Sementa A.R. (2015) Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma Group. *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 62 (10), pp. 1725–1732. doi: 10.1002/pbc.25552
12. Berthold F. (2004) *NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator* (electronic resource). Available at: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed 12.12.2019).
13. Losty P.D. (2016) Evidence-based paediatric surgical oncology. *Semin Pediatr Surg*, 25, pp. 333–335. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.008>
14. Yingyi Qi and Jianghua Zhan. 13 October 2021 Roles of Surgery in the Treatment of Patients With High-Risk Neuroblastoma in the Children Oncology Group Study: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr., Sec. Pediatric Surgery*. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.706800>
15. Daniel A. Morgenstern, Ulrike Pötschger, Lucas Moreno (2018) Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatric Blood & Cancer*. doi: 10.1002/pbc.27363