

На правах рукописи



Терновая Екатерина Сергеевна

**Роль компьютерной томографии в определении тактики лечения у пациентов с
нейробластомой**

3.1.25. Лучевая диагностика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рубцова Наталья Алефтиновна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Качанов Денис Юрьевич

Официальные оппоненты:

Медведева Бэла Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, рентгенодиагностическое отделение, заведующая отделением

Сергеев Николай Иванович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, лаборатория рентгенорадиологии, ведущий научный сотрудник; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра рентгенорадиологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» сентября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБ) является наиболее распространенной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста (Brodeur G.M., 2003). Более 50% пациентов на момент постановки диагноза НБ имеют метастазы (Matthay K.K. et al., 2016). Течение НБ зависит от множества клинических и биологических факторов, исходом которых может быть, как спонтанная регрессия, так и смерть вследствие быстрого прогрессирования (Maris J.M., 2010). Вариабельность исходов при НБ определяет необходимость поиска надежных факторов прогноза и точной системы стадирования, влияющих на выбор лечебной стратегии и результаты лечения.

Международная система стадирования НБ (INSS), разработанная в 1988 г. и модифицированная в 1993 г., до сих пор является наиболее часто используемой в большинстве центров, где проводится лечения данной нозологии. Однако INSS не подходит для стадирования локализованного заболевания до лечения, поскольку эта классификация основана на степени резекции опухоли. Одна и та же опухоль может быть классифицирована как заболевание INSS стадии 1 или 3 в зависимости от объема хирургического лечения, что затрудняет прямое сравнение клинических данных пациентов (Cohn S.L. et al., 2009).

Для обеспечения преемственности и унификации подходов к диагностике и лечению Международная группа изучения риска НБ (INRG) в 2009 году создала новую систему стадирования на основе данных предоперационной визуализации. Система стадирования INRGSS основана на определяемых визуально факторах риска (image defined risk factors – IDRF), которые фиксируются до начала лечения. Система IDRF, дополнительно к клиническим данным, обеспечивает стратификацию рисков для пациентов с НБ, позволяя прогнозировать результаты хирургического лечения (Monclair T. et al., 2009). Неинвазивные методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением (КУ), могут обеспечить стратификацию рисков у пациентов с НБ на основании оценки распространенности опухолевого процесса с помощью четких и воспроизводимых критериев.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени нет утвержденных рекомендаций в отношении сроков и кратности проведения исследований для оценки размеров опухоли, ее взаимоотношения с сосудистыми структурами, окружающими органами и тканями, а также методов визуализации, используемых в процессе неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ). В связи с этим, оценка прогностических критериев операционных рисков и внедрение унифицированной системы стадирования НБ до начала лечения являются актуальными направлениями, на основе которых будут сформированы рекомендации по применению методов визуализации для оценки

эффективности лечения НБ с различной локализацией и определением оптимального срока для проведения хирургического лечения.

Изучение роли системы дооперационного стадирования пациентов с НБ на основе данных КТ с использованием единых факторов риска IDRF позволит обосновать ее внедрение в стандарты оказания медицинской помощи, что, в свою очередь, позволит гарантировать преемственность между различными центрами и специалистами, а также обеспечить индивидуальный риск-адаптированный подход в лечении пациентов с НБ. Факторы риска IDRF также могут стать стандартным инструментом для оценки возможностей малоинвазивной хирургии, ставшей в последнее время методом выбора при резекциях солидных опухолей у детей.

Цель исследования

Определить диагностическую эффективность компьютерной томографии при планировании лечения у детей с нейробластомой.

Задачи исследования

1. Изучить КТ-семиотику нейробластомы у детей.
2. Оценить роль факторов риска IDRF, получаемых по данным компьютерной томографии, в определении оптимальной тактики лечения пациентов с нейробластомой.
3. Оценить информативность компьютерной томографии с контрастированием в предоперационной диагностике распространенности нейробластомы и предоперационном стадировании пациентов с нейробластомой.
4. Определить роль компьютерной томографии при выборе лечебной стратегии у детей с нейробластомой.

Научная новизна

Работа является первым обобщающим трудом, посвященным анализу данных КТ-визуализации у детей с нейробластомой. В диссертационной работе изучена и систематизирована рентгенологическая семиотика заболевания, проанализированы и статистически обработаны данные по факторам риска, выявляемых при КТ.

Впервые на большом клиническом материале осуществлен комплексный анализ диагностической эффективности КТ-исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ семиотики НБ и влияния факторов риска IDRF на выбор тактики лечения детей с НБ позволяет улучшить качество первичной диагностики и предоперационного стадирования, тем самым унифицировать данные пациентов между различными медицинскими центрами и клиническими исследованиями и обеспечить мультидисциплинарный подход в лечении НБ.

Применение дооперационной системы стадирования пациентов с НБ путем описания факторов риска IDRF позволит проводить оценку анатомической взаимосвязи НБ с жизненно важными структурами и, таким образом, оценивать возможные риски хирургического лечения, позволяя стратифицировать пациентов и обеспечивать риск-адаптированный индивидуальный подход к лечению пациентов с НБ.

Применение компьютерной томографии с контрастированием с целью оценки эффективности неoadъювантного лечения у детей с НБ, а также в послеоперационном периоде для оценки остаточной опухоли позволит определять оптимальное время и объем неoadъювантного лечения у детей, достигая оптимального результата со снижением токсичного воздействия лечения в раннем возрасте.

Методология и методы исследования

Сбор материала и написание работы было проведено на базе Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для определения методологии исследования и постановки целей и задач исследования были проанализированы работы отечественных и зарубежных авторов, опубликованные за последние 15 лет. В данной работе автор самостоятельно выполняла сбор и обработку научного материала, собранного в соответствии с поставленными задачами. В исследование были включены пациенты с первичным диагнозом НБ или ганглионейробластома (ГНБ), направленные на первичную диагностику и лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2017 по 2019 гг. Автор проводила оценку и описание рентгенологических исследований пациентов, анализ их динамики на фоне выбранного типа лечения, сопоставление КТ-протоколов с хирургическими и терапевтическими данными. Автором была проанализирована динамика НБ на фоне неoadъювантной химиотерапии у пациентов 3-х групп риска, а также влияние факторов риска IDRF на выбор тактики лечения, времени и объема проведения хирургического этапа.

С целью оценки диагностической эффективности КТ-метода при выборе тактики лечения у пациентов с НБ с помощью статистической обработки данных были установлены специфичность, чувствительность и диагностическая точность.

По итогам проведенного исследования были предложены выводы и практические рекомендации, систематизированные и изложенные в данной работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Компьютерная томография с контрастированием и соблюдением протокола является надежным диагностическим методом выявления нейробластомы и предоперационных факторов риска IDRF. Применение предоперационной системы стадирования INRGSS на основе данных визуализации позволяет унифицировать данные пациентов и обеспечивать риск-адаптированный подход у пациентов с нейробластомой.
2. Компьютерная томография с контрастированием позволяет достоверно определить распространенность процесса и оценить вовлечение в процесс сосудистых структур, смежных органов, а также диагностировать распространение в позвоночный канал. Использование предоперационной системы стадирования INRGSS, основанной на данных компьютерной томографии, является эффективным прогностическим инструментом по стратификации пациентов с высокими рисками развития интраоперационных осложнений и определением тактики лечения пациентов с нейробластомой.
3. Компьютерная томография с контрастированием позволяет определить пациентов для хирургического лечения после первичного стадирования, оценить ответ нейробластомы на неoadьювантное лечение и определить оптимальное время для проведения операции.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. О достоверности полученных результатов свидетельствует аргументированный выбор цели и постановка задач исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение современных методов диагностики и методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования доложены и обсуждены на IX Межрегиональном совещании Национального общества детских гематологов и онкологов, НОДГО (Санкт-Петербург, РФ, апрель 2017 г.), VIII Межрегиональном совещании НОДГО (Москва, РФ, май 2017 г.), VI Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием (Москва, РФ, май 2018 г.), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, РФ, май 2018 г.), 104 Научной Ассамблее и Ежегодном Заседании Радиологического Общества Северной Америки (Radiology Association of Northern America, RSNA) (Чикаго, США, ноябрь 2018 г.), научной сессии Конгресса Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (РОРР) (Москва, РФ, ноябрь 2019 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании научно-практической конференции МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, 22.06.2020, протокол № 51).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном процессе в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнила анализ всех полученных результатов КТ-исследований и осуществила их сопоставление с клиническими данными и данными хирургических и гистологических протоколов. Провела тщательный анализ возможности КТ в диагностике факторов риска IDRF. По результатам работы оценила диагностическую эффективность КТ в предоперационном стадировании пациентов с НБ, сформулировала выводы и практические рекомендации.

Автор принимала непосредственное участие в формировании дизайна исследования, формулировании цели и задач исследования, критериев включения и исключения пациентов, в составлении базы клинического материала. Автор провела анализ исследований, опубликованных по изучаемой теме в базах данных электронных библиотек за последние 15 лет.

Результаты всех исследований КТ с КУ были проанализированы и использованы в определении диагностической эффективности КТ в диагностике факторов риска IDRF и в предоперационном стадировании пациентов с НБ. Автор непосредственно подготавливала материалы для научных публикаций и участия в научно-практических конференциях, формулировке выводов и практических рекомендаций. Автором сформулирован алгоритм диагностики нейробластом при предоперационном стадировании и динамическом наблюдении.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus; 1 научная статья – в иных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертационной работы полностью соответствуют пунктам 2, 3, 5, 8, 10 паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из следующих частей: введение, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения), выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит 22 отечественных и 113 иностранных наименования, всего 135 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в отделах лучевой диагностики и клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для изучения эффективности КТ у пациентов с НБ было проведено одноцентровое ретроспективное клиническое исследование. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования пациентов с НБ. В исследование включены 89 пациентов с диагнозом НБ: 26 в группе низкого риска, 26 в группе промежуточного риска и 37 в группе высокого риска

В исследование были включены 89 пациентов с диагнозом НБ, прошедшие обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 2017

по 2019 год. Распределение по полу и возрасту составило: 48 мальчиков и 41 девочка (соотношение 1:1,7), в возрасте от 1 месяца до 11 лет (медиана 16 мес). У 6 пациентов НБ была выявлена на этапе внутриутробного развития при антенатальном УЗИ. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр. Стратификация пациентов на группы риска перед лечением выполнялась лечащим врачом в соответствии с протоколом Немецкой группы по изучению НБ (NB-2004, руководитель группы – профессор F. Berthold), утвержденным ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в качестве протокола для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НБ. Критериями включения в данное исследования были: *первичные пациенты с направительным диагнозом НБ, возраст пациентов от 1 месяца до 18 лет, отсутствие аллергической реакции на йодсодержащие рентгенконтрастные препараты (РКП)*. Критериями исключения из исследования были: *наличие проведенного этапа лечения (ПХТ или хирургический), наличие тяжелой аллергической реакции на йодсодержащие РКП в анамнезе, отказ родителей или законного представителя на проведение КТ с КУ*.

Характеристика пациентов в зависимости от группы риска

В группе низкого риска было представлено 26 пациентов, средний возраст которых составил 18,8 мес. (при разбросе 1–77 мес.), у 4 пациентов образование было выявлено антенатально (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов группы низкого риска

Клинические характеристики группы наблюдения	Абс. (n)	Отн. (%)
Мужской пол	15	57,6
Женский пол	11	42,3
Средний возраст (n=22)	14 мес	-
НБ	24	92
ГН	2	8
Амплификация N-Мусп	0	-
Делеция 1p	0	-
Делеция 11q	1	3,8
Синдром Опсоклонус-миоклонус	3	12
ЖУС	3	11

В группе промежуточного риска также было 26 пациентов. Медиана возраста 8,5 мес. (разброс 1–126 мес.), без учета 2 пациентов с НБ, выявленных антенатально (Таблица 2).

В группу высокого риска вошли 37 пациентов в возрасте от 2 до 132 месяцев (медиана возраста составила 35,2 мес.), из которых 20 (54,1%) мальчиков и 17 (45,9%) девочек.

Распределение пациентов группы высокого риска по полу, возрасту и клиническим характеристикам представлено в Таблице 3.

Распределение пациентов по возрасту и полу на момент первичной диагностики представлено в Таблице 4.

Таблица 2 – Характеристика пациентов группы промежуточного риска

Клинические характеристики группы промежуточного риска	Абс. (n)	Отн. (%)
Мужской пол	10	38,4
Женский пол	16	61,5
Медиана возраста (n=24)	8,5 мес	-
Аntenатально n=2	-	-
НБ	26	100
Амплификация N-Мусn	0	-
Делеция 1p	1	3,8
Делеция 11q	2	8
Наличие метастазов	19	73

Таблица 3 – Характеристика пациентов группы высокого риска

Клинические характеристики группы высокого риска	Абс. (n)	Отн. (%)
Мужской пол	20	54,1
Женский пол	17	45,9
Медиана возраста (n=37)	35,2 мес	-
НБ	36	97
ГН	1	3
ГНБ	1	3
Амплификация N-Мусn	23	62
Делеция 1p	11	30
Делеция 11q	8	22
Наличие метастазов	29	78

Таблица 4 – Распределение пациентов с НБ по полу и возрасту на момент первичной диагностики

N	Возраст	Количество мальчиков	Количество девочек	Всего пациентов	
				Абс. (n)	Отн. (%)
1	антенатально	3	3	6	6,7
2	до 1 года	15	19	34	38,2
3	от 1–2 лет	9	8	17	19,1
4	от 2–3 лет	4	9	13	14,6
5	от 3–4 лет	2	2	4	4,4
6	от 4–5 лет	5	1	6	6,7
7	от 5 и выше	6	3	9	10,1
	Итого:	44	45	89	100

КТ проводилась на компьютерном томографе с 16 рядами детекторов «Brightspeed 16» фирмы General Electric (США). Для получения изображений с контрастным усилением

использовались неионные йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (РКС): йодиксанол (GE Healthcare, Ireland) или йопромид (Bayer AG, Germany), у пациентов с нарушением функции почек использовался йобитридол (Guerbet, France). РКС вводился болюсно при помощи автоматического иньектора «Neomoto Dual Shot Alpha». РКС вводили внутривенно через катетер в дозе из расчета 2–2,5 мл/кг массы тела. Перед исследованиями с внутривенным введением йодсодержащих РКС лечащим врачом проводился опрос и сбор анамнеза для исключения развития возможных аллергических реакций. Часть исследований проводилась с анестезиологическим пособием. Каждый пациент, родитель или его законный опекун проходили опрос и осмотр анестезиолога и подписывали письменное согласие на проведение исследования под наркозом. Все КТ-исследования проводили по стандартному алгоритму: полученные данные в аксиальной плоскости проходили последующую мультипланарную реконструкцию с получением изображений в сагиттальной и коронарной проекциях, с толщиной среза 0,625 мм, с использованием дополнительного программного обеспечения производителя для снижения дозовой нагрузки и понижения шумов – ASiR на 40%. Всего у 89 пациентов было проведено 437 КТ с КУ. КТ с КУ включал следующие фазы: нативная, артериальная, венозная и паренхиматозная. Отсроченная фаза контрастирования проводилась в случаях расположения НБ в забрюшинном пространстве с целью оценки функции почек. При первичном КТ оценивались: семиотика НБ, степень распространения образования и наличие факторов риска IDRF, в последующем анализировались динамика объема НБ и динамика факторов IDRF. Анализ изображений производился на рабочей станции Advantage Workstation Volume Share 4 (General Electric Medical Systems). Все пациенты были распределены в соответствии с их группой риска, установленной лечащим врачом.

Из Рисунка 2 видно, что наиболее частой локализацией первичного очага было забрюшинное пространство, выявленное в 58,4% случаев.

Частота и локализация первичного образования у пациентов с НБ

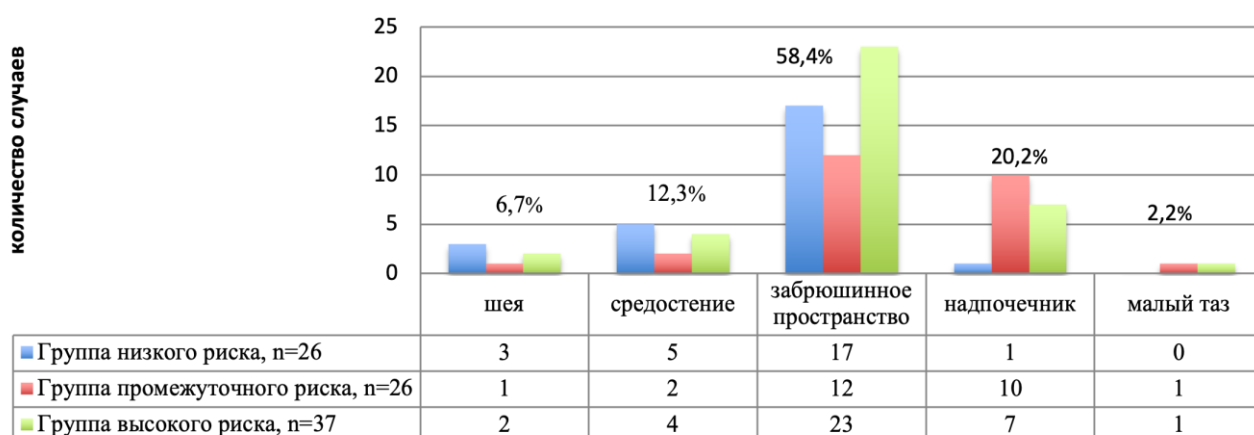


Рисунок 2 – Частота и локализация первичного образования у пациентов с НБ

В КТ-протоколах факторы риска IDRФ регистрировались и оценивались в соответствии с международными критериями, рекомендованными Международной группой по изучению нейробластомы (The International Neuroblastoma Risk Group, INRG) (Monclair T. et al., 2009).

Пример выявленных факторов риска IDRФ с использованием данной классификации распространенности НБ приведен на Рисунке 3.

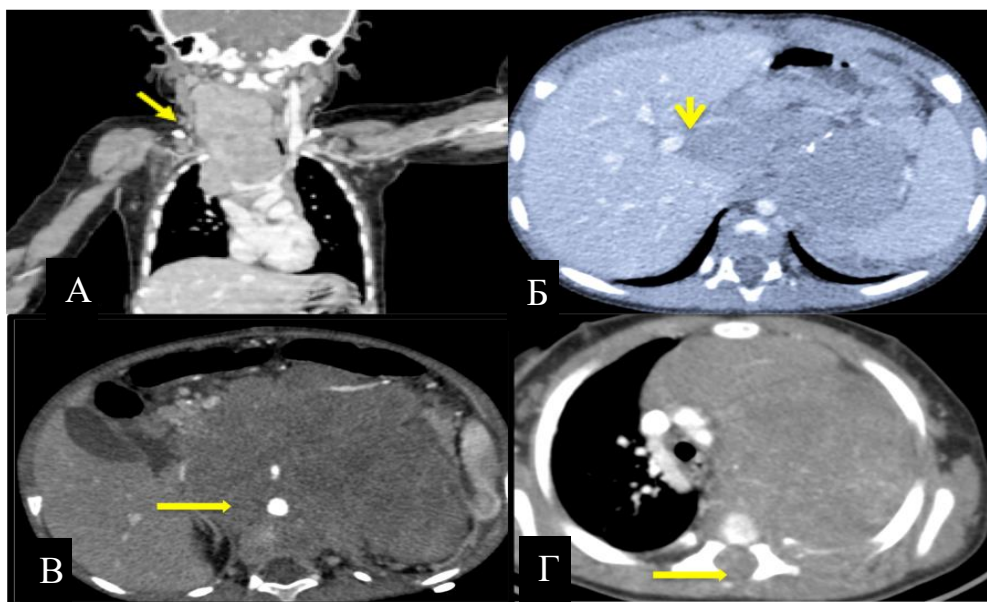


Рисунок 3 – Факторы риска IDRФ по данным КТ с контрастированием. А: фактор риска А.1 «Распространение НБ на область шеи и область грудной клетки». Б: фактор риска F.1 «Распространение НБ в ворота печени». В: факторы риска F.5 «Вовлечение брюшной аорты», F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии». Г: фактор риска G.1 «Распространение в позвоночный канал»

В результате исследования факторы риска IDRФ были выявлены в 74 (83%) из 89 случаев. При оценке IDRФ было установлено наибольшее количество факторов риска, связанных с группой F (брюшная полость/малый таз) (Рисунок 4).

Частота факторов риска у детей с НБ по данным КТ

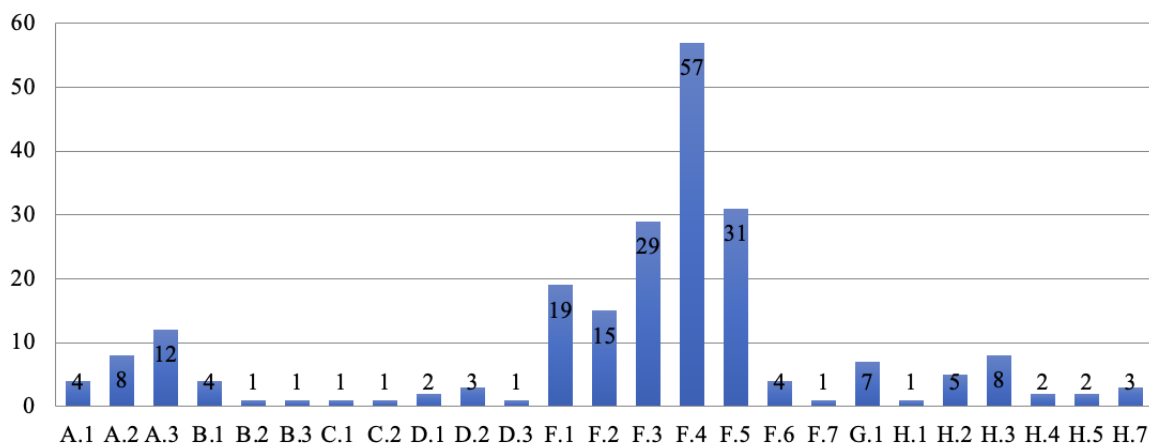


Рисунок 4 – Частота факторов риска IDRФ у детей с НБ

Тремя наиболее часто встречаемыми в исследовании факторами риска были: F.4 «Инвазия почечных ножек» в 57 (64%) случаях, F.2 «Вовлечение брюшной аорты/нижней полой вены» в 31 (38,2%) случае и F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии» в 29 (32,5%) случаях. Это согласуется с данными Sehchetto C. et al. (2005) и Gunther P. et al. (2011), установившими инвазию почечных ножек с последующей инкапсуляцией аорты и нижней полой вены как наиболее часто встречаемых факторов риска по системе IDRF. Lim I.I. et al. (2016) продемонстрировали повышенный риск нефрэктомии при наличии IDRF с вовлечением почечных сосудов или опухолевой инфильтрации паренхимы почки. В нашем исследовании все случаи контакта НБ с почечной ножкой были учтены как фактор риска IDRF, поэтому осложнений, которые потребовали экстренную нефрэктомию или резекцию почки, не встречалось.

При оценке динамики размера НБ были использованы международные критерии ответа нейробластомы (The International Neuroblastoma Response Criteria, INRC), которые требуют последовательных измерений первичных опухолей в трех измерениях (Simon T. et al., 2008). Уменьшение размера опухоли представляло собой разницу в максимальном диаметре опухоли, измеренную последовательно в одной и той же ортогональной плоскости, или разницу в объеме опухоли, наблюдаемую при сравнении изображений, выполненных при диагностике, и изображений, выполненных в момент времени, ближайший к первичной резекции опухоли.

Результаты исследования

КТ-семиотика НБ

На основании анализа полученных КТ, выполненных у 89 пациентов, включенных в исследование, была изучена рентгенологическая семиотика НБ. Уточненная КТ-семиотика необходима для установления стандартов дифференциальной диагностики у детей младшего возраста с солидными опухолями, особенно нефробластомы. По результатам исследования наиболее характерными КТ-признаками НБ были: наличие кальцинатов в структуре образования, выявленные в 66 случаев (74%); солидная структура образования денситометрической плотностью на нативных томограммах 30–45 НУ, выявленная 61 случае (68%) (Таблица 5).

При анализе структуры образования и распространения в позвоночный канал было установлено, что у пациентов низкой группы риска кальцинаты в структуре опухоли встречались чаще, чем у пациентов группы высокого риска, в 80,7% против 70,2% случаев соответственно. Также у пациентов низкой группы риска распространение НБ в позвоночный канал было отмечено чаще, по сравнению с пациентами промежуточной и высокой групп риска – в 27% случаев против 15% и 16% соответственно (Рисунок 5).

Таблица 5 – Общие данные КТ-семиотики пациентов

КТ-признак	Количество случаев	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Кальцинаты	66	74
Солидная структура	75	84,2
Кистозно-солидная структура	14	15,7
Ровные контуры	62	69,6
Неровные контуры	27	30,3
Многоузловая форма	30	33,7
Распространение в позвоночный канал	17	19,1
Пересечение срединной линии тела	23	25,8
Неоднородное накопление КУ	73	82,4
Однородное накопление КУ	16	17,9

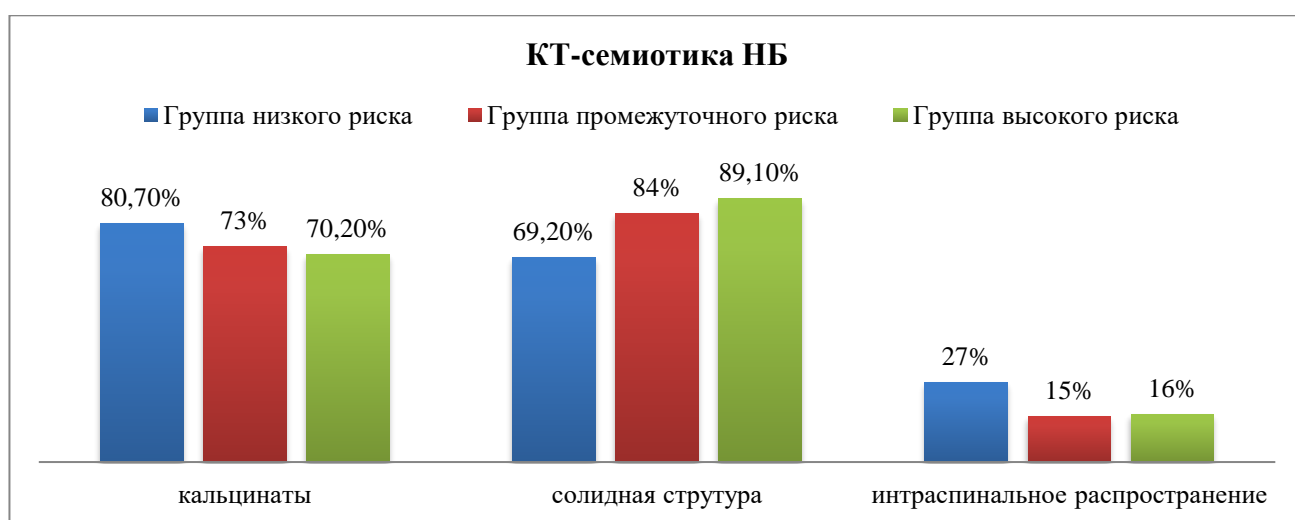


Рисунок 5 – Распределение наиболее часто выявленных семиотических признаков НБ в зависимости от группы риска

КТ в предоперационном стадировании НБ

У всех 89 пациентов стадирование НБ было выполнено по системе INRGSS с учетом данных КТ, проведенной в дооперационном периоде, и по системе INSS с учетом клинических, генетически-молекулярных и гистологических послеоперационных данных. Распределение пациентов по стадиям системы INSS и INRGSS представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов по стадиям INSS и INRGSS

Стадия INSS	Абс. (n)	Отн. (%)	стадия INRGSS	Абс. (n)	Отн. (%)
1	9	10	L1	7	7
2	16	18	L2	30	34
3	14	16	М с факторами риска	39	44
4	42	47	М без факторов риска	5	6
4S	8	9	MS	8	9
Всего	89	100	Всего	89	100

На этапе предоперационного стадирования было проведено сравнение данных КТ с данными хирургических протоколов и результатов биопсии. Всего было проанализировано 78 протоколов, так как 11 пациентам хирургическое лечение не проводилось по причине либо стратификации в группу наблюдения, либо наличием факторов риска без динамики с высокими рисками интраоперационных осложнений. При сравнении полностью совпали данные в 75 (96%) из 78 случаев. У 3 (4%) пациентов, по результатам КТ были установлены факторы риска, которые не были подтверждены данными интраоперационной ревизии. По результатам исследования КТ продемонстрировала высокую диагностическую ценность в оценке факторов риска НБ (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели чувствительности и специфичности КТ-диагностики факторов риска пациентов с нейробластомой

Информативность КТ в дооперационном стадировании								
Специфичность	Чувствительность	Точность	ППР	ПОР	ЛП	ЛО	ИО	ИП
83%	100%	96,1%	100%	83%	3	0	12	63

Прогностическая ценность КТ для положительных и отрицательных результатов составила 100% и 83% соответственно. Точность метода КТ составила 96,1%. У 3 пациентов, при определении факторов риска области шеи по данным КТ были установлены ложноположительные результаты. Анализ ошибок установил, что сложности интерпретации данных был обусловлен отсутствием границ между первичной опухолью и патологически измененными лимфатическими узлами.

При оценке информативности КТ при диагностике каждого фактора риска метод имел высокую специфичность и чувствительность, кроме факторов риска F.4 и B.1, где специфичность составила 76,5% и чувствительность 75%, соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 – Информативность КТ в выявлении факторов риска

Факторы риска	Информативность КТ в выявлении факторов риска				
	Специфичность	Чувствительность	Точность	ППР	ПОР
F.4	76,5%	100%	94,2%	76,5%	100%
B.1	-	75%	75%	75%	-
Остальные факторы риска	100%	100%	100%		

Влияние факторов риска на тактику лечения в группе низкого риска

В группу НБ низкого риска включены 26 пациентов, у которых в 15 (57,6%) случаях хирургическое лечение было выполнено на первом этапе лечения, 3 (11,5%) пациента

оставались под динамическим наблюдением без какого-либо лечения, и 8 (30,7%) пациентов прошли курс неoadъювантной ПХТ (Таблица 9, Таблица 10).

Учитывая небольшое количество пациентов в группе наблюдения, получавших несколько курсов неoadъювантной ПХТ, статистический анализ динамики объема опухоли при неoadъювантной терапии не проводился.

Таблица 9 – Распределение пациентов с НБ низкого риска в зависимости от тактики лечения и наличия факторов риска IDRF

Факторы риска	Тактика лечения					
	Хирургический (n=15)		Неoadъювантная ПХТ + операция (n=8)		Наблюдение (n=3)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	8	53,3	8	100	3	100
Не выявлены	7	46,6	-	-	-	-

Таблица 10 – Распределение пациентов с НБ низкого риска, получивших ПХТ в неoadъювантном режиме в зависимости от дальнейшей тактики лечения и сохраняющихся факторов риска IDRF

Факторы риска	Тактика лечения пациентов с НБ низкого риска, получающих неoadъювантную ПХТ (n=8)			
	Операция после неoadъювантной ПХТ (n=5)		Наблюдение (n=3)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	5	100	3	100
Не выявлены	-	-	-	-
Осложнения	2	40	-	-

Оценка динамики факторов риска IDRF в группе промежуточного риска

В группе промежуточного риска пациенты были распределены на две подгруппы, в зависимости от количества проведенных курсов неoadъювантной ПХТ: получившие по 4 курса и по 6 курсов неoadъювантной ПХТ. Все выборки имели ненормальный характер распределения данных и статистически значимой разницы в параметрах данных по критериям Уилкинсона не было выявлено (Рисунок 6).

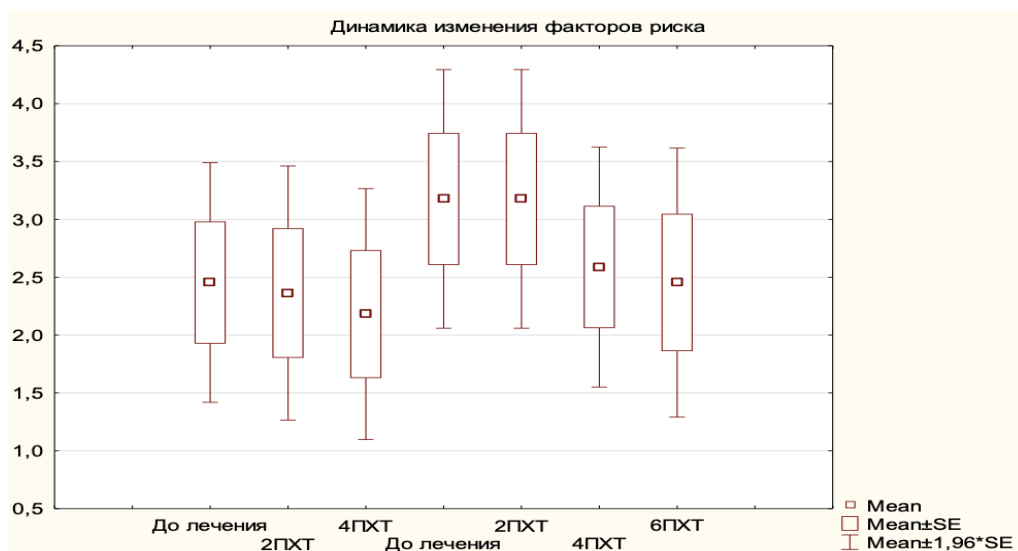


Рисунок 6 – Динамика факторов риска IDRF в процессе неoadьювантной ПХТ пациентов промежуточной группы риска

Анализ динамики объема НБ в группе промежуточного риска

Для подгруппы пациентов, прошедших 4 курса ПХТ, данные имели ненормальный характер распределения ($p < 0,05$) в соответствии с критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. По критериям Уилкинсона статистически значимая разница объемов опухоли в динамике наблюдалась между первичным исследованием и КТ, выполненной после 2 курса ПХТ, дальнейшая динамика объема опухоли между 2 и 4 курсами ПХТ статистически значимо не менялась.

Для подгруппы пациентов, прошедших 6 курсов ПХТ, данные имели нормальный характер распределения ($p < 0,05$) в соответствии с критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимой разницы в динамике объема между первичным объемом и 2 курсами ПХТ, между 2 и 4 последующими курсами ПХТ не было. В данной подгруппе статистически значимая разница объема НБ была зафиксирована между 4-м и 6-м курсами ПХТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

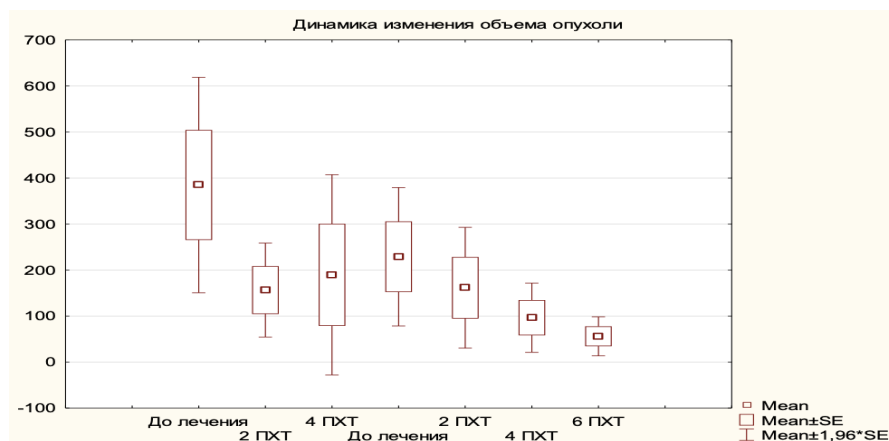


Рисунок 7 – Динамика объема НБ в процессе неoadьювантного лечения пациентов промежуточной группы риска

Влияние факторов риска IDRF на тактику лечения в группе промежуточного риска

В данной группе после первичного КТ-исследования 7 (26%) пациентов прошли хирургическое лечение, и 19 (73%) пациентам была назначена неoadъювантная ПХТ. Из них 24 (92%) имели IDRF на момент первичного обследования (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов группы высокого риска в зависимости от тактики лечения и наличия факторов риска IDRF

Факторы риска	Тип лечения после первичного обследования			
	Операция (n=7)		Неoadъювантная ПХТ (n=19)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	6	85,7	18	94,7
Не выявлены	1	14,2	1	5

Динамика факторов риска IDRF в группе высокого риска

В группе пациентов высокого риска все выборки имели ненормальный характер распределения данных, и статистически значимой разницы в параметрах данных по критериям Уилкинсона не было выявлено (Рисунок 8).

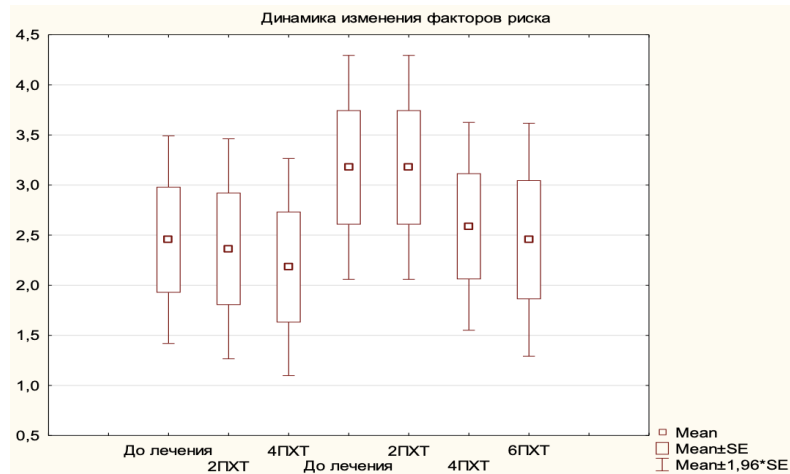


Рисунок 8 – Динамика факторов риска IDRF в процессе неoadъювантной ПХТ пациентов высокой группы риска

Динамика объема НБ в группе высокого риска

Для подгруппы пациентов, прошедших 4 курса неoadъювантной ПХТ, данные имели ненормальный характер распределения ($p < 0,05$) в соответствии с критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимая разница в динамике объемов по критериям Уилкинсона наблюдалась между первичным объемом опухоли и после 2 курсов неoadъювантной ПХТ, между объемом опухоли после 2 и 4 курсов неoadъювантной ПХТ.

Для подгруппы пациентов, прошедших 6 курсов неoadьювантной ПХТ, данные имели нормальный характер распределения ($p < 0,05$) в соответствии с критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимой разницы в динамике объема между первичным объемом и 2 курсами ПХТ, между 2 и 4 курсами неoadьювантной ПХТ не было, но статистически значимая разница была выявлена между 4-м и 6-м курсами неoadьювантной ПХТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$) (Рисунок 9).

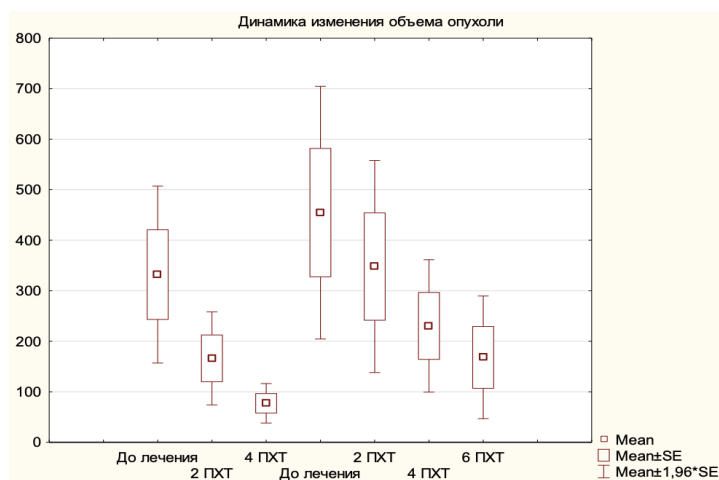


Рисунок 9 – Динамика объема НБ в процессе неoadьювантного лечения пациентов высокой группы риска

Влияние факторов риска IDRF на тактику лечения в группе высокого риска

У большинства прооперированных пациентов данной группы были выявлены факторы риска по данным предоперационной КТ – в 33 (81%) из 37 случаев. Наличие выявленных факторов риска IDRF не явилось причиной для отказа от хирургического лечения, однако только 7 пациентам его провели после первичной диагностики, у большинства (в 72%) хирургический этап был выполнен в отсроченные сроки. В 27 (72%) случаев хирургический этап лечения был проведен после неoadьювантной ПХТ, что позволило выполнить операцию в радикальном объеме. Несмотря на распространенность опухолевого процесса у пациентов данной группы, только у одного пациента (3%) из прошедших хирургический этап имело место хирургическое осложнение, повреждение целостности сосуда при попытке отделения опухолевых масс (Таблица 12, Таблица 13).

Таблица 12 – Факторы риска IDRF и тип лечения после первичного обследования

Факторы риска IDRF	Тип лечения после первичного обследования			
	Операция (n=7)		Неoadьювантная ПХТ (n=30)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	6	85,7	27	90
Не выявлены	1	14,2	3	10

Таблица 13 – Тип лечения в процессе неoadьювантной ПХТ и наличие факторов риска IDRF

Факторы риска IDRF	Тип лечения в процессе неoadьювантной ПХТ (n=30)			
	Операция в отсроченные сроки (n=27)		Без операции (n=3)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	24	88,8	3	100
Не выявлены	3	11,1	-	-
Осложнения	1	3,7	-	-

В данной выборке 34 пациента прошли хирургический этап лечения, у 29 (85%) из них удалось достичь макроскопически радикальной операции (Таблица 14).

Таблица 14 – Объем хирургического вмешательства

Результат операции	Количество (n=34)	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Радикальная	29	85,2
Остаточный компонент	5	14,8

Проведенное исследование содержало большее количество пациентов групп высокого и промежуточного риска по сравнению с количеством пациентов группы низкого риска, для которых с целью достижения статистически значимых результатов, необходимо провести более крупные исследования с включением большей выборки пациентов.

Влияние факторов риска IDRF на сроки и объем проведения хирургического лечения

Для демонстрации влияния факторов риска IDRF на тактику введения пациентов и объем хирургического лечения представлено клиническое наблюдение.

Пациент 29 месяцев, с диагнозом низкодифференцированная НБ забрюшинного пространства слева на уровне Th11–L5, 3 стадия по INSS, N-MYC положит., del 1p, 11q23 отриц., L2 стадия по INRGSS, высокая группа риска. Образованием в объеме 772 см³, с множественными IDRF: F.1 «Распространение образования в ворота печени», F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии», F.4 «Инвазия в одну или обе почечные ножки», F.5 «Вовлечение аорты и/или полой вены», H.2 «Инфильтрация диафрагмы», H.3 «Инфильтрация почки» (Рисунок 10).

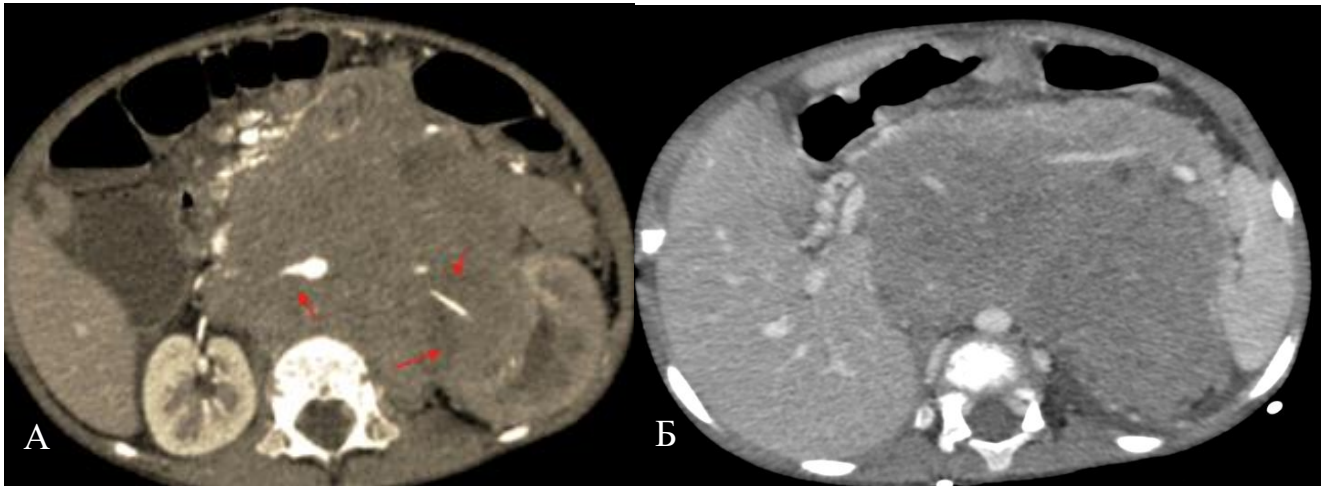


Рисунок 10 – КТ пациента при поступлении. А: артериальная фаза контрастирования. Массивное образование забрюшинного пространства, пересекающее срединную линию, с вовлечением почечных артерий и чревного ствола (красные стрелки) Б: венозная фаза контрастирования. Вовлечение магистральных сосудов, брюшной аорты (желтые стрелки)

После 2 курсов неoadьювантной ПХТ отмечено уменьшение объема до 125 см³, после 4 курсов дальнейшее уменьшение объема до 55 см³. Несмотря на значительное сокращение объема, НБ по-прежнему вовлекала брюшную аорту, чревный ствол и левую почечную ножку, а также инфильтрировала левую ножку диафрагмы и левую почку (Рисунок 11).

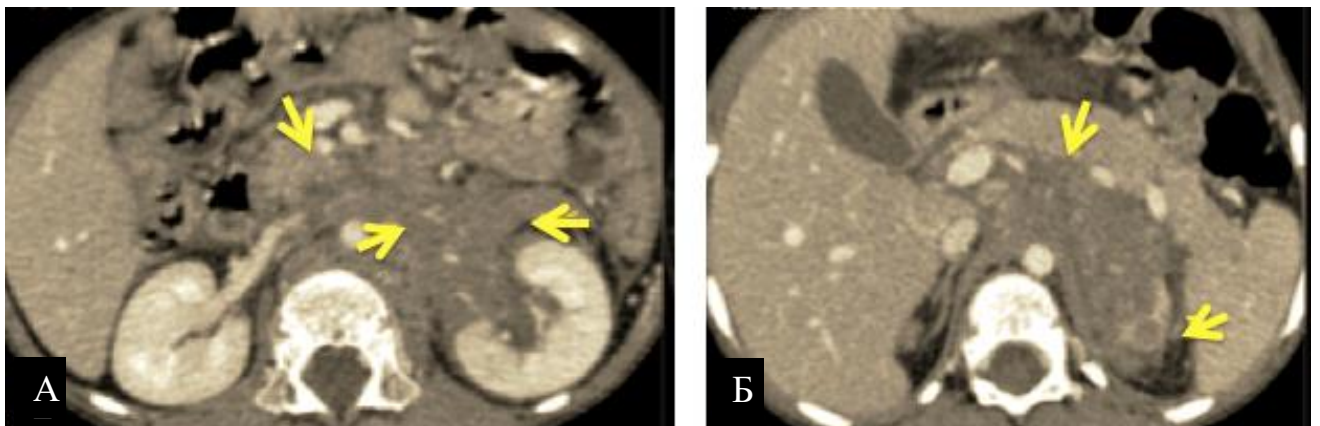


Рисунок 11 – Тот же пациент, что и на Рисунке 10, КТ в процессе неoadьювантной ПХТ.

А: после 2 курсов лечения. Образование сократилось в размерах, но по-прежнему инфильтрировало левую почку, вовлекало брюшную аорту, чревный ствол, левую почечную ножку. Б: после 4-х курсов лечения. Отмечалось дальнейшее сокращение образования, а также отсутствие инфильтрации левой почки. Сохранились выявленные ранее факторы риска IDRF, вовлечение брюшной аорты, чревного ствола, левой почечной ножки

Так как было отмечено исчезновение фактора риска Н.3 «Инфильтрация почки» и сокращение объема опухоли на 93% по отношению к первичному исследованию, было принято решение о проведении хирургического этапа лечения пациента после 4 курса неoadьювантной ПХТ. Пациенту была проведена срединная релапаротомия, адреналэктомия слева. По данным

хирургического вмешательства оставалась макроскопически остаточная опухоль, расположенная в основном вокруг магистральных сосудов, что было подтверждено по данным КТ-исследования с КУ. У пациента сохранялись факторы риска IDRF – F.4 «Инвазия в одну или обе почечные ножки» и F.5 «Вовлечение аорты и/или полой вены» (Рисунок 12). Хирургическое вмешательство прошло без осложнений, пациент продолжил лечение в соответствии с группой риска.

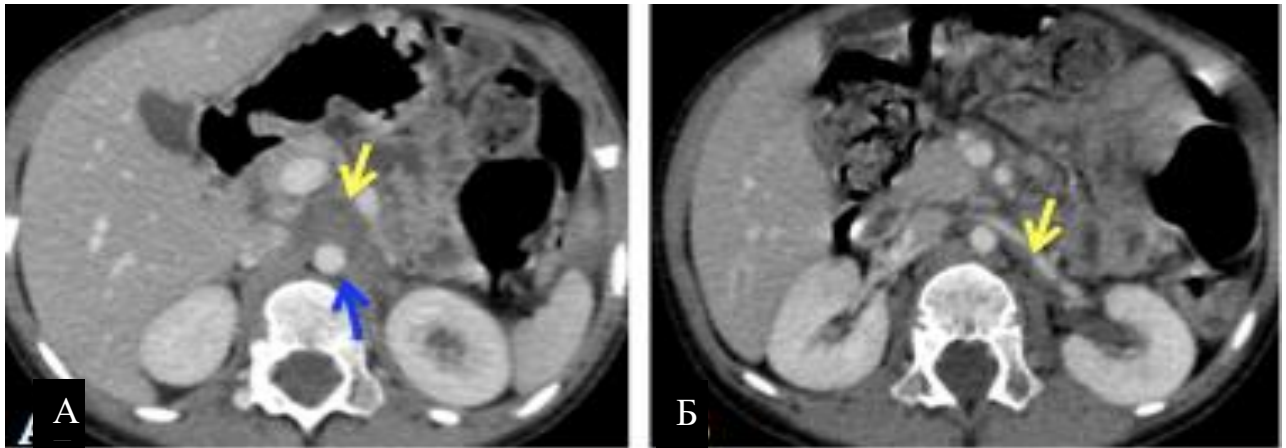


Рисунок 12 – Тот же пациент, что и на Рисунке 11. КТ после хирургического лечения. А: остаточный компонент опухоли в аортокавальном промежутке (желтая стрелка), вовлечение брюшной аорты (синяя стрелка). Б: остаточный компонент опухоли, вдоль левой почечной ножки (желтая стрелка)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования показали, что факторы риска IDRF у пациентов с НБ являются значимыми критериями прогноза для оценки резектабельности опухоли и оценки рисков хирургических осложнений. Использование факторов риска IDRF как системы оценки при предоперационном стадировании позволяет оптимизировать выбор тактики лечения пациентов с НБ, тем самым способствуя улучшению результатов лечения.

Проведение компьютерной томографии с контрастным усилением на первичном этапе диагностики позволяет стратифицировать пациентов на группы риска, определяя пациентов для группы наблюдения, снижая потенциальный эффект токсического воздействия ПХТ на детский организм. Использование КТ в процессе неoadьювантной ПХТ позволяет достоверно и объективно оценивать результаты лечения, анализируя динамику объема образования и факторов риска IDRF, что в свою очередь влияет на выбор сроков проведения хирургического этапа лечения индивидуально у каждого пациента.

Проведенное исследование показало, что международная система INRGSS является «золотым стандартом» для дооперационного стадирования нейробластомы, поскольку

обеспечивает воспроизводимость результатов, необходимую для унификации данных и сопоставимости клинических исследований, оптимизируя междисциплинарную коммуникацию.

Роль компьютерной томографии с контрастным усилением является решающей как на этапе стадирования, так и на этапе выбора тактики лечения, позволяя объективно определять факторы риска IDRF. Учитывая гетерогенность течения и ответа опухоли на терапию, компьютерную томографию с контрастированием необходимо использовать для характеристики первичной опухоли, метастатического заболевания и оценки IDRF по системе INRGSS, что в совокупности с клиническими, гистологическими и генетическими данными, позволит обеспечить персонализированный риск-адаптированный подход в лечении детей с нейробластомой.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой локализацией нейробластомы у детей является забрюшинное пространство и надпочечник в 78,7% от всех случаев. Кальцинаты являются патогномичным рентгенологическим признаком нейробластомы, выявленным в 72% наблюдений.
2. Компьютерная томография с контрастированием является неинвазивным методом дооперационного стадирования пациентов с нейробластомой с высокой диагностической точностью (чувствительность – 100%, специфичность – 83%, точность 96,1%). Система INRGSS по данным компьютерной томографии является надежным инструментом прогнозирования рисков хирургического вмешательства.
3. Установлены чувствительность, специфичность и точность метода компьютерной томографии в диагностике факторов риска IDRF: для фактора риска F.4 они составляют 100%, 76,5% и 94,2% соответственно, для фактора риска B.1 они составляют 75%, 75% и 75% соответственно. Для всех остальных факторов риска IDRF чувствительность и специфичность метода компьютерной томографии составляет 100% и 100% соответственно.
4. Компьютерная томография с контрастированием позволяет объективно оценивать ближайшие и отдаленные результаты лечения и может быть использована для планирования тактики лечения и динамического наблюдения у детей с нейробластомой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка анатомической взаимосвязи нейробластомы с жизненно важными структурами посредством описания факторов риска IDRF, выявляемых по данным компьютерной томографии с контрастированием, должно рассматриваться в качестве стандарта описания анатомической визуализации у детей с нейробластомой.

2. Компьютерная томография с контрастированием обладает высокой чувствительностью и специфичностью в дооперационном стадировании первичных пациентов с нейробластомой по системе INRGSS. Факторы риска IDRF позволяют классифицировать пациентов как с локальными формами, так и с распространенными стадиями заболевания. Для диагностики факторов риска необходимо соблюдение артериальной, венозной и паренхиматозной фаз контрастирования.

3. Компьютерная томография с контрастированием рекомендуется для проведения оценки эффективности неoadьювантного лечения у детей с нейробластомой, должна выполняться всем пациентам на этапе планирования хирургического этапа лечения для определения оптимальных сроков и объема хирургического вмешательства, а также в послеоперационном периоде для оценки остаточной опухоли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шаманская, Т.В. Легочные метастазы при некробластоме у детей / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, В.И. Лихоткина, Г.В. Терещенко, **Е.С. Терновая**, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, В.Ю. Рошин, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, С.Р. Варфоломеева // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 92–102. (Scopus)
2. Сагоян, Г.Б. Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме / Г.Б. Сагоян, М.Ш. Шингарова, Т.В. Шаманская, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, Р.А. Моисеенко, Н.Г. Ускова, В.Ю. Рошин, **Е.С. Терновая**, А.Н. Новиков, И.В. Фисюн, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 105–112.
3. **Терновая, Е.С.** Влияние факторов риска, выявляемых при КТ и МРТ, на тактику лечения пациентов с нейробластомой шеи / **Е.С. Терновая**, Н.А. Рубцова, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Г.В. Терещенко // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – Т. 9. – № 4. – С.43–55. (Scopus)
4. **Терновая, Е.С.** Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы / **Е.С. Терновая**, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева, Н.А. Рубцова, Г.В. Терещенко // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2019. – Т. 6. – № 3. – С. 31–43.
5. **Терновая, Е.С.** Роль КТ в определении объема операции и послеоперационный мониторинг у пациента с нейробластомой / **Е.С. Терновая**, Г.В. Терещенко, Н.А. Рубцова // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 127–132. (Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

НБ – нейробластома

ПХТ – полихимиотерапия

РКП – рентгеноконтрастные препараты

IDRF – image defined risk factors

INRG – International Neuroblastoma Risk Group

INSS – international neuroblastoma staging system

INRGSS – international neuroblastoma risk group staging system