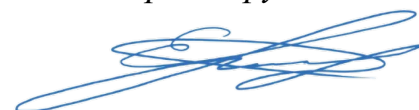


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Терновая Екатерина Сергеевна

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

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рубцова Наталья Алефтиновна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Качанов Денис Юрьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, СТАДИРОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Клинические особенности нейробластомы	15
1.2. Методы диагностики.....	17
1.2.1. Лабораторные методы диагностики	18
1.2.2. Гистологическая диагностика	18
1.2.3. Молекулярно-генетические характеристики	19
1.3. Методы лучевой диагностики и семиотика нейробластомы	20
1.3.1. Ультразвуковая диагностика и рентгенографическое исследование	20
1.3.2. Компьютерная томография	21
1.3.3. Магнитно-резонансная томография	25
1.3.4. Сцинтиграфия	26
1.4. Дифференциальная диагностика	28
1.5. Современные подходы к стадированию пациентов с нейробластомой	28
1.5.1. Факторы риска IDRF, выявляемые по данным компьютерной томографии	33
1.6. Современное состояние лечения пациентов с нейробластомой	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования	45
2.1.1. Определение эффективности КТ в предоперационном стадировании	48
2.2. Характеристика обследованных пациентов	49
2.3. Характеристика и распределение пациентов по группам.....	50
2.3.1. Характеристика пациентов группы низкого риска.....	50
2.3.2. Характеристика пациентов группы промежуточного риска	51
2.3.3. Характеристика пациентов группы высокого риска	52
2.4. Методы исследования.....	53

2.4.1. Инструментальная диагностика. Компьютерная томография.....	53
2.5. Методика измерения и оценки динамики объема образования	59
2.6. Оценка факторов риска IDRF по данным компьютерной томографии с контрастным усилением	62
2.7. Методы статистического анализа.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. КТ-семиотика нейробластомы.....	65
3.1.1. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы низкого риска	67
3.1.2. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы промежуточного риска	68
3.1.3. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы высокого риска	70
3.2. Результаты компьютерной томографии при дооперационном стадировании	71
3.2.1. Сравнение результатов дооперационного КТ-стадирования с хирургическим протоколом исследования	72
3.2.2. Анализ случаев ложноположительной диагностики КТ при дооперационном стадировании	73
3.3. Результаты КТ-диагностики факторов риска IDRF у детей с нейробластомой	74
3.3.1. Диагностическая значимость компьютерной томографии в диагностике факторов риска IDRF у детей с нейробластомой.....	80
3.4. Результаты динамического наблюдения пациентов по данным компьютерной томографии	83
3.4.1. Динамика факторов риска IDRF в группе низкого риска	83
3.4.2. Динамика факторов риска IDRF в группе промежуточного риска.....	84
3.4.3. Динамика факторов риска IDRF в группе высокого риска.....	86
3.5. Анализ результатов оценки эффективности неoadьювантного лечения по данным компьютерной томографии у детей с нейробластомой	88
3.5.1. Оценка эффективности неoadьювантной ПХТ у пациентов низкой группы риска.....	89

3.5.2. Оценка эффективности неoadьювантной ПХТ у пациентов промежуточной группы риска	90
3.5.3. Оценка эффективности неoadьювантной ПХТ у пациентов высокой группы риска.....	92
3.6. Анализ влияния факторов риска IDRF у детей с нейробластомой на выбор тактики лечения	95
3.7. Клинические примеры	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБ) – это наиболее частая экстракраниальная эмбриональная опухоль симпатической нервной системы у детей. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 16 месяцев; 95% случаев диагностируется в возрасте до 3 лет [88,125]. Наиболее распространенные локализации НБ: область надпочечников, паравертебральные базальные нервные ганглии забрюшинного пространства и средостения. В меньшей степени НБ может локализоваться в мягких тканях шеи и в области малого таза [82].

Начиная с конца восьмидесятых годов для стадирования и оценки распространенности опухолевого процесса у пациентов с НБ применялась Международная система стадирования нейробластомы (INSS), основывающаяся на анализе анатомических данных локализации образования и результатах хирургического лечения. Позже, INSS стала стандартной постоперационной классификацией оценки распространенности процесса, широко применяемой в клинической практике [118]. Однако в процессе использования было выявлено, что при применении данной классификации затруднительна оценка развития возможных рисков во время хирургического лечения, а также сложно сопоставление полученных данных клинических исследований между различными международными группами и центрами, особенно у детей с локализованными формами заболевания, так как стадия заболевания по системе INSS зависит от опыта и оснащенности хирургического отделения стационара и возможности выполнения радикального хирургического вмешательства [17].

Для решения этой проблемы хирургическим комитетом Европейской группы по оптимизации лечения пациентов с НБ были предложены и внедрены в клиническую практику хирургические факторы риска, выявляемые при проведении визуализационных методов исследования (Image Defined Risk Factors – IDRF), таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная

томография (МРТ). Факторы риска IDRF представляли собой стандартное описание взаимоположения опухоли по отношению к прилежащим жизненно важным структурам по данным предоперационного обследования. Выявление этих факторов снижало вероятность проведения полного удаления опухоли и определяло повышенную частоту развития постоперационных осложнений у пациентов с локализованными формами заболевания [17].

Результатом введения в клиническую практику данных факторов риска стала классификация предоперационной оценки распространенности процесса, разработанная в 2009 году Международной группой терапии НБ (International Neuroblastoma Risk Group, INRG). Предложенная система (INRG Staging System – INRGSS) основывалась только на данных рентгенологических методов обследования, а не результатах хирургического вмешательства [119].

В современной клинической практике обе классификации используются для определения стадии НБ в современных протоколах лечения.

Факторы риска IDRF, определяемые по данным лучевых методов исследования, являются основой дооперационной классификации INRGSS. Они являются основными критериями, которые определяют взаимосвязь опухоли с окружающими органами и структурами, характеризуются стандартными характеристиками КТ-изображения, и их наличие указывает на возможность высоких рисков осложнения хирургических вмешательств [17].

Прототипом данной работы можно считать статьи «Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the international neuroblastoma risk group project» Brisse H.J. et al. (2011) и «Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from LNESG1 study of the European international society of paediatric oncology neuroblastoma group» Monclair T. et al. (2015). Авторами рассмотрены и предложены варианты факторов риска, выявляемых при визуализации, а также на небольшой группе больных проведен сравнительный анализ характера изменения тактики хирургического лечения с момента введения в медицинскую практику системы учета факторов

рисков и применения онкологами предоперационной системы стадирования пациентов с НБ.

Аналогом работы может быть статья «Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan» S. Fumino et al. (2015), в которой проводится анализ данных 47 пациентов с локализованной формой НБ и влияние факторов риска, выявленных по данным визуализации, на выбор тактики и результаты лечения.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время ни в одной из работ не проводилось детального анализа рентгенологической семиотики и определения оптимальной диагностической методики для визуализации НБ. В работах не представлен детализированный статистический анализ оценки влияния каждого из существующих факторов риска на выбор метода лечения и анализ того, как они изменяются в процессе проведения предоперационной полихимиотерапии (ПХТ).

Хирургическое лечение является основным этапом лечения для локализованных форм НБ. К сожалению, в Российской Федерации до настоящего времени отсутствуют регламентированные руководства по алгоритму ведения пациентов с данной нозологией, в соответствии с которыми определялся бы выбор и последовательность терапевтической стратегии, т. е. каким пациентам следует изначально удалять новообразование, а каким хирургическое лечение показано после проведения курсов ПХТ.

При локализованных формах НБ тактика применения расширенных операций с целью тотального удаления первичной опухоли при наличии высоких рисков осложнений, таких как незапланированная нефрэктомия, повреждение крупных сосудов, не всегда оправдана, так как, несмотря на наличие остаточного компонента, локализованные типы НБ могут иметь хороший прогноз.

Пациенты группы наблюдения с остаточной опухолью без признаков прогрессии могут оставаться под наблюдением, и отсроченное хирургическое

лечение проводится только в случаях отсутствия дальнейшей регрессии опухоли в конце 2-го года жизни (у пациентов <1 года на момент первичной диагностики) или через год после наблюдения (у пациентов >1 года на момент первичной диагностики) с учетом низкой вероятности развития послеоперационных осложнений и отсутствия возможных калечащих последствий операции. В случае высокой вероятности развития хирургических осложнений пациенты могут оставаться под дальнейшим наблюдением.

Отсроченная операция у пациентов промежуточной группы риска, а также у пациентов высокой группы риска рассматривается после 4-го или 6-го курса предоперационной ПХТ с учетом данных КТ о динамике факторов риска. Радикальная операция не является обязательной для пациентов этих групп, и поэтому четко оцениваются как польза от оперативного вмешательства, так и возможные хирургические осложнения.

Отсутствие единого методического подхода к описанию факторов риска IDRF, определяемых по данным рентгенологических методов обследования, отсутствие стандартизации их протоколирования и анализа их влияния на снижение рисков постоперационных осложнений у таких пациентов, диктует необходимость проведения комплексного анализа имеющегося опыта, поиска и выработки на его основе оптимальной диагностической тактики, а также разработки унифицированной терминологии и критериев оценки факторов риска методом КТ с контрастным усилением (КУ) для обеспечения оптимального риск-адаптированного лечения пациентов с НБ и преемственности данных визуализации в международных протоколах исследований. В целях разработки таких рекомендаций в данной работе проанализированы факторы риска, выявляемые при визуализации IDRF, основанные на данных КТ-исследований, полученных при обследовании детей с НБ различной локализации.

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 обеспечивать мультидисциплинарный подход в лечении НБ.

Применение доопреационной 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 неоадьювантного лечения у детей с НБ, а также в послеоперационном периоде для оценки остаточной опухоли позволит определять оптимальное время и объем неоадьювантного 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 (директор – д.м.н., профессор А.И. Карачунский) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (президент – д.м.н., профессор, академик РАН Румянцев А.Г., генеральный директор – д.м.н., профессор Новичкова Г.А., главный врач – к.м.н. Литвинов Д.В.).

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 и анализ их динамики на фоне, выбранного типа лечения, сопоставление КТ-протоколов с хирургическими и терапевтическими данными. Автором была проанализирована динамика НБ на фоне неoadьювантной 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 проведенной работы 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 неоадьювантное лечение и определить оптимальное время для проведения операции.

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.

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 North 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 непосредственно провела КТ 60 пациентов с нейробластомой. Самостоятельно провела анализ всех результатов КТ-исследований 89 пациентов с НБ, включенных в исследование, с последующим их сопоставлением с клиническими данными, протоколами хирургической ревизии и данными послеоперационных гистологических исследований.

Автор лично составила дизайн исследования с формированием целей и задач исследования, определением критериев включения и исключения пациентов и составлением базы пациентов. 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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из следующих частей: введение, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения), выводов, заключения, практических рекомендации 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.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность руководству ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также д.м.н. Рубцовой Н.А., д.м.н. Качанову Д.Ю., к.м.н. Шаманской Т.В., к.м.н. Терещенко Г.В., Щербакову А.П., Струмиле Н.А.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, СТАДИРОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинические особенности нейробластомы

Нейробластома (НБ) на данный момент является одной из наиболее часто встречаемых экстракраниальных эмбриональных злокачественных опухолей у детей младшего возраста. В структуре всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей она стоит на 3 месте после лейкозов и опухолей ЦНС, в 40% случаев с пиком заболеваемости в первый год жизни [1,4,6,50,79]. Являясь эмбриональной, НБ чаще болеют дети младшего возраста, и на момент постановки первичного диагноза возраст пациентов в среднем составляет около 16–22 месяца; в 95% случаев начало заболевания выявляется в возрасте пациентов до 2–3 лет, и по данным литературы НБ составляет 7–8% от всех злокачественных опухолей детского возраста [61,81,83]. Эмбриональный характер происхождения НБ был подтвержден с помощью белковых маркеров Phox2b и C-kit (маркеры стволовых клеток НБ) и Sox10 и AP2 α (эмбриональные глиальные маркеры, экспрессируемые в незрелых глиальных клетках НБ), выявляемых методом иммуногистохимии.

Так как НБ развивается из элементов симпатической нервной системы, то локализация опухоли характеризуется значительной топографо-анатомической вариабельностью и может развиваться в любой области, где есть симпатические ганглии или параганглии. По данным литературы, НБ составляют 10–15% от общего числа смертей в детской онкологии, несмотря на текущую интенсивную мультимодальную терапию, у детей с диагнозом на поздних стадиях прогноз неблагоприятный, общая 5-летняя выживаемость составляет примерно 40% [8,83,95]. По локализации область надпочечников является наиболее частой и выявляется в 35–40%, затем по частоте локализации идут паравerteбральные нервные ганглии брюшинного пространства (30–35%) и средостения (16–20%), менее распространенными, но, тем не менее, важными местами являются область

шеи (2–3%) и область малого таза (1–3% случаев) [17,39,92]. В редких случаях при наличии метастазов первичная опухоль не определяется.

Этиология НБ остается до сих пор не до конца изученной. НБ характеризуются различным биологическим течением, некоторые могут спонтанно регрессировать или дифференцироваться в доброкачественные ганглионевромы, при том, что некоторые формы НБ не поддаются лечению даже самыми агрессивными методами [3,31,40,70]. Большие неоперабельные опухоли и распространенные формы заболевания с метастазами, встречаются у 50% пациентов. Долгосрочная выживаемость этих пациентов составляет около 40% [39,92].

НБ характеризуется многообразием клинических проявлений и симптомов. Симптомы не являются специфичными и зависят от места локализации первичного очага. С учетом того, что НБ происходит из клеток-предшественников симпатической нервной системы, для нее, помимо ткани надпочечников, характерным является рост из паравертебральных ганглиев, что обуславливает частое распространение НБ в позвоночный канал и возможное развитие эпидуральной компрессии с соответствующей симптоматикой [38,74,87]. Другие проявления НБ могут включать синдром Бернара-Горнера, наиболее часто выявляемый при локализации НБ в области шеи, гипертонию в результате сдавления почечных сосудов [10]. Часто локализованные опухолевые процессы протекают бессимптомно или могут присутствовать паранеопластические синдромы, наиболее распространенными из них являются: опсоклонус-миоклонус (быстрые движения глаз, атаксия и нерегулярные мышечные движения) и синдром Кернера-Моррисона (гиперсекреция вазоактивного интестинального пептида, приводящая к развитию секреторной диареи) [13,49,124].

При локализации опухоли в брюшной полости у пациентов выявляются следующие клинические симптомы: увеличение окружности живота, плотные массы в брюшной полости, вздутие живота, сочетающееся с болью.

Иногда диагноз является вторичным по отношению к систематическим симптомам, таким как лихорадка или потеря веса [68].

До 50% случаев НБ диагностируется с метастазами уже на этапе первичного обследования, что может быть связано с достаточно частым явлением сосудистой инвазии, способствующей быстрому гематогенному метастазированию [77]. Метастазы в костный мозг или кости выявляются у 50% пациентов, далее по частоте метастатическое поражение лимфатических узлов встречается в 29,6% случаев, печени – у 18,2% больных. Несмотря на преобладание гематогенного пути метастазирования, поражение легких и головного мозга наблюдается менее часто [9,74,121]. Наличие метастазов в легких ассоциируется с более худшим прогнозом течения заболевания [121].

НБ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в группе детей первого месяца жизни и может выявляться у новорожденных детей и младенцев – так называемая врожденная и неонатальная НБ [18,54]. Неонатальная НБ развивается из ткани надпочечников. Для этих НБ характерен хороший прогноз, так как, несмотря на наличие метастазов на момент диагностики почти у половины пациентов, общая выживаемость составляет более 90%. Врожденная НБ может быть обнаружена при антенатальном УЗИ уже на 19 неделе гестации (средний срок обнаружения 36 недель беременности). Чаще всего врожденная НБ также происходит из ткани надпочечника. Нейровизуализация позволяет диагностировать распространение НБ в позвоночный канал плода по характерному признаку «гантели» [22].

1.2. Методы диагностики

Стратегия диагностики нейробластомы основана на проведении комплексных мер, сочетающих различные диагностические методики, и сопоставлении данных гистологического и молекулярно-генетического исследований с данными лучевых методов исследования. При первичном обращении зачастую больные с НБ не имеют специфических симптомов, и болезнь может маскироваться под разные педиатрические заболевания либо иметь бессимптомное течение.

1.2.1. Лабораторные методы диагностики

Метаболиты катехоламинов (гомованильная и ванилминдальная кислоты) в сыворотке крови и моче, НСЕ (нейронспецифическая енолаза) — это основные опухолевые маркеры НБ. Определение суточной экскреции катехоламинов является одним из основных диагностических тестов. У детей с НБ отмечается выраженное увеличение катехоламинов почти в большинстве случаев [47,131,135]. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, а также тромбоцитопения неспецифичны, но используются как параметры для оценки риска [107].

1.2.2. Гистологическая диагностика

Гистологическое подтверждение обычно выполняется при инициозной биопсии первичного очага. Инициозная биопсия заключается в изъятии небольшого участка поврежденной ткани. Для локализованных опухолей биопсия может также включать отбор ипсилатеральных и контралатеральных лимфатических узлов. Гистологическая классификация проводится согласно системе стадирования Hughes и критериям международной классификации INPC-Shimada system [117]. При микроскопическом анализе опухоль определяется мелкими круглыми клетками с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Формирование псевдорозеток Homer-Wright, с расположенными по периферии ядрами нейробластом и с центральными эозинофильными фибриллами, является характерным свойством для НБ. При исследовании НБ часто содержит включения обширных зон некроза и включения кальцинатов на поздних стадиях развития заболевания.

При классификации НБ по системе INPC-Shimada выделяют 4 категории по степени клеточной дифференцировки [114]:

- 1) нейробластома (бедная шванновской стромой);

- 2) нодулярная ганглионейробластома, представленная в основном созревающими или зрелыми ганглиозными клетками, и при этом при исследовании определяется хотя бы 1 ограниченный участок остаточных нейробластов;
- 3) ганглионейробластома, в данном варианте также представленная созревающими или зрелыми ганглиозными клетками, но при этом изолированные участки нейробластов не определяются;
- 4) ганглионеврома, созревающая или зрелая без остаточных нейробластов.

1.2.3. Молекулярно-генетические характеристики

Наиболее частыми генетическими изменениями при НБ являются амплификация протоонкогена N-Мус, делеция или дисбаланс 1p или 11q, увеличение копий генетического материала длинного плеча 17 хромосомы (gain17q). Амплификация в опухолевых клетках протоонкогена N-Мус является специфическим маркером НБ и определяется различными методами, но чаще всего реакцией FISH. Амплификация N-Мус онкогена (цитогенетически проявляется в виде дополнительного генетического материала в форме двойной минуты или запятой, либо гомогенно окрашенных областей) и потеря гетерозиготности как делеции 1p (короткого плеча 1-ой хромосомы) диагностируется в 40% случаев заболевания. Выявление амплификации гена N-Мус можно проводить с помощью флуоресцентной гибридизации in-situ. Хотя у младенцев с НБ обычно благоприятный прогноз, было показано, что амплификация N-Мус значительно ухудшает прогноз без событийной и общей выживаемости как у младенцев, так и у маленьких детей [130]. Это связано с более поздней стадией заболевания, быстрым прогрессированием опухоли и худшим прогнозом. Данная генетическая аномалия имеет большое прогностическое значение и учитывается при выборе тактики лечения пациентов с НБ [37,46,84,108,133].

1.3. Методы лучевой диагностики и семиотика нейробластомы

Для уточнения локализации и распространенности процесса используются такие методы, как ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и радионуклидные методы диагностики.

1.3.1. Ультразвуковая диагностика и рентгенографическое исследование

Очередное неонатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) или стандартное скрининговое УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза ребенка являются наиболее частыми методами первичного выявления НБ [17]. Широкое внедрение УЗИ во время беременности приводит к увеличению числа пренатально диагностированных НБ. В случаях антенатального выявления солидных масс или кистозной трансформации надпочечников проводится дифференциальная диагностика врожденной НБ с кровоизлияниями в надпочечники и легочной секвестрацией. Более 90% врожденных НБ и 35% постнатальных НБ возникают из надпочечников [49,53,93,120,129]. Большинство антенатальных случаев имеют благоприятную стадию и гистопатологические особенности со спонтанной регрессией на первом году жизни.

УЗИ характеристиками НБ являются солидное по плотности, гетерогенное образование, возможно с включениями более плотных участков, кальцинатов [120]. УЗИ является хорошим визуализационным методом диагностики распространения опухолевого процесса в полость спинномозгового канала у новорожденных детей ввиду незавершенного остеогенеза [36,54].

Рентгенографическое исследование чаще выявляет дополнительное образование случайно и мало информативно для диагностики НБ. Рентгенография органов грудной клетки не считается специфичным методом диагностики НБ. На классических рентгенограммах может быть выявлена паравертебральная или ретроперитонеальная тень, которая оказывает масс-эффект на соседние структуры. Лишь косвенные признаки могут указывать на наличие НБ в области средостения,

включающие изменение характера нормальной тени органов средостения в результате их смещения образованием или смещением тени средостения из-за влияния увеличенной печени на расположение органов, изменение контура тени диафрагмы из-за ее вовлечения в процесс. В случае расположения образования в области заднего средостения можно наблюдать признаки расширения межреберных промежутков. Методом рентгенографии кальцинаты выявляются в области НБ примерно в 30% случаев [86].

Патологические изменения, определяемые при УЗИ и рентгенологическом исследовании, будут требовать дообследования и уточнения при помощи дополнительных методов визуализации. Такими методами являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), по данным которых можно оценить топографо-анатомическое расположение опухолевого процесса, структуру образования и распространенность, что необходимо для постановки окончательного диагноза.

1.3.2. Компьютерная томография

Внедрение в клиническую практику метода рентгеновской компьютерной томографии, отмеченное Нобелевской премией по медицине в 1979 г., произвело революцию в диагностическом процессе. КТ – это триумф изобретательности в инженерной и прикладной физике. Его беспрецедентная эволюция за последние десятилетия является свидетельством силы академического и промышленного сотрудничества во многих дисциплинах в медицине, науке и технике. Клиническое применение аппаратов КТ началось с изобретенного Нобелевским лауреатом Годфри Н. в 1974 г. первого в США томографа Electric and Musical Industries, при использовании которого для получения одного поперечного среза 80×80 требовалось не менее 5 минут сканирования [41,55]. Современные компьютерные томографы могут получать 1200 512×512 поперечных срезов за 1 секунду, что означает увеличение эффективности на 1,5 миллиарда процентов.

Применение метода привело к существенному изменению диагностического алгоритма практически во всех клинических дисциплинах.

В процессе своего развития КТ позволила не только улучшить качество диагностики, но и стать незаменимым методом обследования в клинической практике для определения тактики лечения, распределения пациентов на группы риска, а также оценки вероятности развития операционных осложнений и результатов лечения. Особенно это актуально при диагностике НБ у детей, где риск-адаптированная терапия и определение тактики лечения тесно связаны с данными, полученными при помощи такого метода визуализации как КТ.

В целях диагностики первичной опухоли и регистрации факторов риска у пациентов с НБ КТ является одним из самых высокоинформативных методов. Во время обследований на современных томографах с многоядерными детекторами пучок рентгеновского излучения разделяется на несколько (от 16 до 640) томографических срезов за одно вращение рентгеновской трубки вокруг тела пациента. Это позволяет получить высокую скорость исследования и высокое пространственное разрешение при уменьшении толщины срезов менее 1 мм [17].

При проведении КТ врачи получают дифференцированные изображения внутренних органов и систем тонкими срезами, что позволяет провести мультипланарную реконструкцию изображений в сагиттальной и корональной плоскостях. Мультипланарная реконструкция, в свою очередь, дает возможность оценить отношение первичного образования с прилежащими органами и сосудами, степень васкуляризации НБ и возможность судить об обширности некротизированной части. С целью определения васкуляризации образования и отношения НБ к сосудам необходимо строгое соблюдение методики исследования, и все КТ необходимо проводить с применением контрастных препаратов. Применение контрастного усиления (КУ) является ключевым при исследовании пациентов с НБ, доза контрастного препарата рассчитывается для каждого пациента индивидуально и зависит от таких факторов, как возраста и веса. Контрастное вещество в детской практике вводится болюсно со скоростью до 1–1,5 мл/с и в зависимости от места введения и диаметра катетера. Ключевым также

является соблюдение времени всех фаз контрастирования. Обследование первичным пациентам начинают с разметки и нативной фазы сканирования, затем проводят следующие фазы контрастирования:

- артериальную (в момент введения контрастного препарата),
- венозную (через 50 сек – 1 мин после начала введения контраста),
- паренхиматозную (через 2–2,5 минуты после начала введения контраста),
- при необходимости, отсроченную (через 5–7 минут после введения контрастного препарата) [17].

При проведении последующих КТ-исследований в динамике необходимо соблюдать все правила и методики контрастного усиления, как и при первичном исследовании, с целью получения сопоставимых для анализа данных [17].

При КТ НБ в большинстве случаев визуализируется как гетерогенное образование с ровными, четкими контурами, неоднородной структуры за счет включения кальцинатов. В случае многоузловой формы образования оно имеет неровные контуры.

Накопление контрастного препарата в тканях образования также является гетерогенным. До 85% абдоминальных и до 50% торакальных НБ имеют в своей структуре включения кальцинатов как мелких, так и крупных. Включения с низкой плотностью представляют собой псевдонекроз или кровоизлияние [29,75,128]. В процессе проведения химиотерапии плотность НБ может повышаться, в структуре появляется большее количество кальцинатов, что позволяет диагностировать остаточные компоненты НБ.

Во время контрастного усиления НБ накапливает контрастный препарат умеренно, неоднородно за счет наличия участков некроза и кальцинации.

Кроме доступности и скорости выявления первичного очага, оценки структуры и васкуляризации образования, КТ является методом выбора для диагностики метастазов НБ в ткань легкого, особенно в начале заболевания, выявляя их на этапе постановки диагноза [9,89].

С учетом того, что часто НБ течет бессимптомно и проявляется уже на распространенных этапах заболевания, она может пересекать срединную линию

тела пациента, а также вовлекать в процесс другие анатомические структуры, но при этом в отличие от других солидных опухолей НБ чаще смещает прилежащие структуры, а не прорастает в них [49].

D.D. Stark et al. провели сравнительное исследование у пациентов с НБ различной локализации с использованием данных УЗИ диагностики, рентгенографии и КТ. Полученные данные показали, что НБ, локализованные в брюшной полости, при рентгенографии были диагностированы у 21 из 38 пациентов, что составило 55% НБ. Авторы также отметили, что по данным рентгенографии НБ визуализировалась только в случае значительных размеров и обширного поражения [76,85]. Исследования также показали, что в то время, когда УЗИ выявляет НБ, локализованные в брюшной полости, метод малоинформативен при диагностике НБ, расположенных в области грудной клетки и в случае присутствия отдаленных метастазов. Чувствительность КТ в данном исследовании была установлена на уровне 100% при диагностике первичной опухоли и 63% в диагностике отдаленных метастазов. В соответствии с данными исследований точностью КТ на этапе стадирования пациентов с НБ достигает до 82% [76].

Среди недостатков КТ при применении в детской практике можно выделить наличие ионизирующего излучения и тот факт, что данное исследование может потребовать применения анестезиологического пособия, но так как скорость проведения исследования на современных аппаратах является очень высокой, в условии обеспечения адекватной иммобилизации ребенка седацию можно не применять. В настоящее время использование двухэнергетического КТ позволяет оценивать как усиление контрастности, так и кальцификацию за одно вращение трубки благодаря реконструкции программного обеспечения, которая приводит к снижению как лучевой нагрузки, так и объема требуемого контрастного препарата [85].

Благодаря новым технологиям КТ время получения изображения является очень быстрым, что уменьшает артефакты от движения пациента и снижает количество исследований, проводимых под седацией [96].

1.3.3. Магнитно-резонансная томография

Вместе с КТ МРТ является одним из методов диагностики НБ. Особенно у детей с интраспинальным распространением образования, когда проведение МРТ-исследования пораженного отдела позвоночника дает наилучшую дифференцировку таких структур как спинной мозг, нервные корешки и субарахноидальные пространства [7,51,123].

Данный метод диагностики позволяет оценить уровень и степень компрессии спинного мозга, распространенность интравентрикулярной части новообразования и возможной инфильтрации прилежащих мягких тканей. По данным, полученным с помощью МРТ, можно судить о вовлечении диафрагмы в патологический процесс при НБ, расположенных в области средостения. МРТ позволяет визуализировать наличие поражения в костном мозге и метастатического поражения печени при ее диффузном поражении. Недостатки МРТ при применении в детской практике — это необходимость длительной седации и проведение анестезиологического пособия у детей младшего возраста из-за более продолжительного времени исследования в сравнении с КТ, а также меньшая доступность метода в широкой практике.

При визуализации НБ определяется как образование с гипоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях и с гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях, иногда с кистозными и локальными геморрагическими включениями. МРТ исследования при диагностике НБ также проводят с применением контрастных препаратов. Накопление парамагнетиков на постконтрастных сериях исследования также является активным, неоднородным. На диффузионно-взвешенных изображениях НБ имеет высокоинтенсивный сигнал за счет ограничения диффузии в НБ [56,72].

Разрабатываемый на данный момент метод МРТ всего тела (Whole-body MRI) в настоящее время представляет собой способ оценки метастатического распространения заболевания в костном мозге с использованием комбинаций T1-ВИ последовательностей до и после введения контрастного вещества, но его роль

в данной оценке до сих пор остается спорной. В выявлении метастазов специфичность МРТ всего тела на данный момент уступает сцинтиграфии с метайодобензилгуанидином (^{123}I -МИБГ), при этом отсутствует стандартизация методики при оценке опухолевой патологии. МРТ всего тела не обладает высокой точностью для выявления вне скелетного метастатического поражения [115,134].

1.3.4. Сцинтиграфия

Радиоизотопное исследование проводят с применением радиофармпрепарата (РФП) на основе ^{123}I -МИБГ, предшественником катехоламинов, который активно накапливается в клетках нейrogenной природы, присутствующих в НБ, и может физиологически накапливаться в органах со значительной адренергической иннервацией, таких как сердце, слюнные железы, селезенка, надпочечники. МИБГ является специфическим маркером НБ. При проведении исследования с ^{123}I -МИБГ у детей РФП концентрируется в первичной опухоли и отдаленных метастазах в 90–95% случаев [52,100]. ^{123}I -МИБГ сцинтиграфия проводится при первичной диагностике нейробластом пациентов, результаты исследования могут привести к изменению стадии заболевания из-за обнаружения отдаленных метастазов, не выявляемых другими методами исследования и визуализации, а также степень поглощения ^{123}I -МИБГ может иметь прогностическое значение [12]. По данным литературы сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ при диагностике НБ обладает чувствительностью 93% и специфичностью до 100% [25,42,106].

При проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ возможны ложноположительные результаты. Наиболее частой причиной ложноположительных результатов является повышенное поглощение РФП остаточной тканью надпочечника после адреналэктомии, физиологическое распределение в стенках кишки, а также поглощение в верхней части грудной клетки (возможно, в бурой жировой ткани). С другой стороны, причинами ложноотрицательных результатов при МИБГ сканировании могут быть недостаточная визуализация очагов поражения из-за интенсивного поглощения РФП в печени, миокарде, слюнных железах, кишечнике

и щитовидной железе (если они недостаточно блокированы введением дополнительного йода) [45,52].

В случае выявления очага гиперфиксации РФП вне надпочечниковой локализации в дополнение можно выполнять однофотонную эмиссионную КТ в сочетании с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) указанной зоны. Это позволяет определить точную анатомическую локализацию накопления радиоактивной метки, тем самым увеличивая специфичность и чувствительность диагностики новообразования [5].

При недоступности ^{123}I -МИБГ сцинтиграфии, негативном результате или если позитивность ^{123}I -МИБГ не может быть подтверждена, в таком случае дополнительными исследованиями для оценки распространенности процесса являются сцинтиграфия костей и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ).

Для оценки наличия метастазов скелета применяется другой радиофармпрепарат на основе радиоактивного Тс-метилдифосфонат 99 (Тс-99m). Однако одним из наиболее важных ограничений сцинтиграфии с Тс-99m является физиологическое накопление препарата в метафизе костей у детей, которое может быть неверно истолковано как метастазирование [25,78].

Роль ПЭТ-КТ с 18-F фтордезоксиглюкозой до сих пор обсуждается и четко не определена. ПЭТ-КТ может иметь значимость при диагностике поражений небольших размеров и опухолей, которые являются МИБГ-негативными (около 10%), и могут играть роль в начальной стадии заболевания при постановке диагноза, в мониторинге реакции во время лечения и для последующего наблюдения. Следует учитывать, что ПЭТ с 18-F фтордезоксиглюкозой обладает низкой специфичностью вследствие ее поглощения тканями при воспалительных процессах. По этой причине данный метод рекомендуется использовать в отдельных случаях, например, когда есть расхождение между результатами сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ с данными КТ/МРТ [24].

1.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика нейробластомы в первую очередь проводится с нефробластомой (опухоль Вильмса), поскольку обе эти опухоли наиболее часто встречаются в забрюшинном пространстве в детском возрасте и имеют схожую картину заболевания. Мультипланарный анализ томограмм позволяет достоверно определять топографо-анатомическое расположение и органную принадлежность опухолевых масс (почечное или экстраренальное происхождение). Однако диагностика может быть затруднена при обширном распространении нейробластомы с инфильтрацией почки, когда новообразование может быть ошибочно принято за нефробластому. По данным R. Bagatell et al. при нефробластоме кальцинаты в ее структуре встречаются примерно лишь у 15% пациентов, а в случае с НБ – у 90% пациентов [128]. G. Gaetan et al. установили, что характерными чертами для нефробластомы являются более старший возраст при постановке первичного диагноза, наличие метастазов в легких, прорастание и распространение опухолевого тромба в просвете нижней полой вены [89]. По данным исследования R. Lowe и M. Cohen, при сравнении 22 пациентов с диагнозом НБ и 15 пациентов с диагнозом опухоль Вильмса было установлено, что при НБ вовлечение сосудов без прорастания было отмечено в 32% случаев, при этом ни одного случая вовлечения сосудов при опухоли Вильмса диагностировано не было. В том же исследовании было установлено, что 100% нефробластом имели интратенальное происхождение, а также что для НБ было более характерна лимфаденопатия ретрокруральных лимфатических узлов, в сравнении с опухолью Вильмса [71].

1.5. Современные подходы к стадированию пациентов с нейробластомой

Постановка стадии заболевания у пациентов с НБ в клинической практике происходит в два этапа. Сначала устанавливается топографическая стадия в соответствии со значениями Международной классификации НБ (International

Neuroblastoma Staging System, INSS), впервые предложенной в 1986 г. и дополненной в 1989 г. (Таблица 1) [64,102].

Таблица 1 – Стадии НБ по International Neuroblastoma Staging System (INSS) [102]

Стадия	Описание
1	Макроскопически радикально удаленная локализованная НБ с или без микроскопически остаточной опухоли; микроскопически подтверждено отсутствие поражения ипсилатеральных ЛУ (возможно вовлечение непосредственно прилежащих к НБ радикально удаленных ЛУ) Макроскопически радикально удаленная срединно-расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных (при их поражении – стадия 2a) и контралатеральных (при их поражении – стадия 2b) ЛУ трактуется как 1-я стадия
2А	Макроскопически нерадикально удаленная локализованная опухоль; ипсилатеральные не связанные с опухолью ЛУ не поражены, что подтверждено микроскопически
2В	Локализованная опухоль макроскопически полностью или неполностью удалена, поражение ипсилатеральных не связанных с опухолью ЛУ. Необходимо микроскопическое подтверждение отсутствия увеличенных пораженных контралатеральных ЛУ
3	Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая срединную линию с или без поражения ЛУ; ИЛИ локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных ЛУ; ИЛИ неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста или двустороннего поражения ЛУ. За срединную линию принимается позвоночный столб
4	Первичная НБ с диссеминацией опухоли в удаленные ЛУ, кости, КМ, печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии)
4S	Локализованная опухоль (соответствующая стадиям 1, 2a или 2b) с диссеминацией, ограниченной ТОЛЬКО печенью, кожей и/или КМ у детей младше 1 года жизни Костный мозг при 4S стадии должен быть поражен минимально, не превышая 10% от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата. Более обширное поражение КМ трактуется как 4-я стадия. Патологическое накопление препарата при сцинтиграфии с МЙБГ в КМ отсутствует

На последующем этапе диагностики результаты выявленной топографической стадии соотносятся с данными молекулярно-генетических и лабораторных методов диагностики, и пациенты стратифицируются по группам риска. Классификация INSS – это система оценки, основанная на постоперационных данных распространенности процесса, включающая в себя сопоставление анатомических данных локализации образования и результатов хирургического вмешательства. При использовании данной системы на

окончательную стадию заболевания в случаях локализованной болезни влияет возможность выполнения резекции образования, что в большинстве случаев зависит от оснащенности хирургического отделения и опыта медицинского учреждения в данном типе хирургического лечения [64]. Например, пациенту с НБ, пересекающей срединную линию тела, будет выставлена 3 стадия заболевания в случае, если ему будет выполнена только биопсия опухоли, однако в случае если ему проведут радикальную операцию, то стадия будет трактоваться как 1, что будет влиять на выбор дальнейшей тактики лечения пациента. Также в процессе применения данной классификации оценки рисков хирургического лечения было установлено, что сопоставление данных пациентов из различных клинических исследований между международными группами и отдельными центрами является крайне затруднительным, особенно у детей с локализованными формами заболевания. Главной проблемой при использовании системы INSS было несоответствие между данными хирургической ревизии и данными дооперационной визуализации [99]. Классификация INSS не учитывает, что в случае локализованного опухолевого процесса некоторые опухоли не подлежат хирургическому лечению, так как, может произойти спонтанная регрессия заболевания.

Для оценки распространенности процесса до какого-либо терапевтического воздействия и вне зависимости от объема хирургического лечения Европейская группа по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group (INRG)) разработала классификацию, основанную на предоперационных данных визуализации пациентов, – International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) (Таблица 2) [74,119].

Предложенная классификация базируется на уже predetermined критериях – факторах риска, выявляемых по данным визуализации – Image Defined Risk Factors (IDRF). Первоначально данные факторы риска учитывались только как хирургические факторы риска и были утверждены во время Европейского многоцентрового исследования SIOPEN-LNESG1 [109]. В дальнейшем рабочая группа INRG рекомендовала термин «факторы риска, определяемые по данным

визуализации», признав тем самым их важность и значение для выбора тактики лечения пациентов с НБ и расширив рекомендации не только для хирургического лечения, но и для определения тактики неoadъювантного лечения. Предложенная классификация дает возможность оценки развития возможных интраоперационных осложнений и унифицирования данных пациентов между различными центрами [126]. На данный момент обе классификации параллельно используются в клинической практике.

Таблица 2 – INRGSS классификация НБ по данным визуализации [119]

Стадия	Описание
L1	Локализованная опухоль, без вовлечения жизненно важных структур (факторов риска при визуализации) и ограниченная одной анатомической областью
L2	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких факторов риска при визуализации
M	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких факторов риска при визуализации
MS	Отдаленные метастазы у детей <18 месяцев, ограниченные кожей, печенью и/или костным мозгом (<10 % ядродержащих клеток)

Факторы риска IDRF являются стандартным инструментом описания взаимоотношения НБ с окружающими жизненно важными органами и структурами по данным визуализационных методов исследования. Наличие данных факторов уменьшает вероятность выполнения радикальной операции по удалению образования и определяет повышенную частоту развития интра- и послеоперационных осложнений у детей с локализованными формами заболевания [2,126].

В классификации INRGSS местно-распространенные заболевания делятся на две, а не на три стадии, причем не имеет значения распространение опухоли относительно средней линии тела. Лимфатические узлы классифицируются как региональные или нерегиональные, а не ипсилатеральные, контралатеральные или отдаленные.

В стадию L1 включены локализованные НБ, которые не вовлекают жизненно важные структуры, определенные в соответствии с критериями факторов риска. НБ при данной стадии ограничена одной анатомической областью: шеей, грудной

клеткой, брюшной полостью или полостью малого таза. Ограниченное интраспинальное распространение НБ, которое не соответствует критериям факторов риска, также соответствует L1 стадии.

В стадию L2 включаются местно-распространенные НБ с наличием одного или нескольких факторов риска IDRF. При стадии L2 опухоль может быть ипсилатерально непрерывной в нескольких анатомических областях (например, левосторонняя опухоль брюшной полости с левосторонним поражением грудной клетки). Тем не менее, явно левосторонняя опухоль брюшной полости с правосторонним поражением грудной клетки (или наоборот) определяется как мультифокальное заболевание.

Стадия M подразумевает отдаленное метастазирование, за исключением случаев, определенных для стадии MS.

В соответствии с классификацией INRGSS, вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, пациенты с метастатическим распространением имеют стадию M. Но опухоль верхней части брюшной полости с увеличенными нижними внутригрудными лимфатическими узлами или опухоль, расположенная в полости малого таза с поражением паховых лимфатических узлов, считается местно-распространенным заболеванием.

Опухоль стадии MS относится к метастазированию у пациентов в возрасте до 18 месяцев (547 дней) с поражением кожи, печени и/или костного мозга. Поражение костного мозга должно быть ограничено менее чем 10% всех ядродержащих клеток в мазках или образцах биопсии. Результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ должны быть отрицательными в костях и костном мозге [65]. При условии поглощения ^{123}I -МИБГ первичной опухолью, сканирование костей не требуется. Первичная опухоль может быть с или без факторов риска (стадия L2 или L1), и нет никаких ограничений относительно пересечения средней линии тела.

Асцит и плевральный выпот даже со злокачественными клетками не являются метастатическим заболеванием, если они не удалены от локализации первичной опухоли.

Классификация INRGSS представляет собой дооперационный этап оценки распространенности заболевания и лишена субъективности стадирования системы INSS, обусловленной влиянием опыта персонала хирургического отделения, что приводило к расхождениям в определении стадии заболевания в случаях лечения пациентов в различных центрах. Универсальное применение данной классификации, основанной на данных лучевых методов диагностики, позволит унифицировать данные пациентов с НБ в различных международных протоколах лечения. В случае использования классификация INRGSS можно проводить сравнительный анализ эффективности лечения пациентов, включенных в различные международные клинические протоколы терапии НБ.

1.5.1. Факторы риска IDRF, выявляемые по данным компьютерной томографии

Факторы риска IDRF системы INRGSS определяются стандартными характеристиками изображения и являются обязательными при планировании тактики лечения детей с НБ. Безусловно, наличие или отсутствие этих факторов риска у пациентов не являются синонимом резектабельности опухоли, но современные исследования указывают на то, что их наличие затрудняет радикальное удаление НБ, и операция скорее всего будет иметь большие интраоперационные риски осложнений по сравнению с пациентами, у которых они диагностированы не были [118]. При этом пациенты без факторов риска IDRF скорее всего не будут иметь какие-либо осложнения, связанные с хирургическим лечением [19,20,21,65].

Преимущество данной классификации заключается в использовании универсальных и воспроизводимых критериев описания факторов риска в соответствии с рекомендованной единой международной терминологией.

H.J. Brisse et al. уточнили терминологию для описания факторов риска IDRF и первичной опухоли в INRGSS (Таблица 3) и предложили единую классификацию для учета факторов риска IDRF (Таблица 4).

Таблица 3 – Терминология для описания факторов риска IDRF [65]

Сепарация (separation)	Наличие изображения жировой ткани между опухолью и жизненно важными структурами
Контакт (contact)	Отсутствие видимой прослойки между опухолью и смежной структурой. Для артерии, что опухоль охватывает, не более 50% окружности сосуда к ее окружности, для описания вены – при уменьшении диаметра сосуда просвет ее остается доступным для визуализации.
Вовлечение (encasement)	Циркулярный охват. Соседняя структура полностью окружена опухолью.
Компрессия (только для описания взаимоотношения с дыхательными путями) (compression)	Фактором риска считается уменьшение диаметра трахеи или бронхов
Инфильтрация (infiltration)	Вовлечение в опухоль жизненно важных анатомических структур, но не сосудов
Инвазия (invasion)	Используется для описания взаимоотношения с сосудами почечной ножкой, даже при наличии не полного вовлечения сосудов в патологический процесс, так как данная анатомическая единица представляет собой наиболее сложную зону при проведении циторедуктивных операций

Как видно из Таблицы 3, основными терминами являются: сепарация, прямой контакт, вовлечение, компрессия, инвазия и инфильтрация. По данным классификации считается, что у пациентов с НБ нет фактора риска в случае наличия у пациента критерия сепарация, то есть в случаях, когда видимый слой ткани, как правило, жира, присутствует между НБ и соседней структурой [118].

В стандартном листке учета факторов риска IDRF они определяются в зависимости от анатомической локализации (Таблица 4).

Из таблицы видно, что факторы риска IDRF описывают взаимоотношение опухоли с основными кровеносными сосудами, воздухопроводящими органами и паренхиматозными органами. Факторы риска IDRF классифицируются в зависимости от анатомической области, где расположена опухоль.

Таблица 4 – Факторы риска IDRF, определяемые при визуализации [119]

<p>Распространенность первичной опухоли</p> <p>А. Распространение НБ в пределах двух анатомических областей</p> <p>A.1 Область шеи – грудная клетка</p> <p>A.2 Грудная клетка – брюшная полость</p> <p>A.3 Брюшная полость – малый таз</p> <p>В. Область шеи</p> <p>V.1 Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену</p> <p>V.2 Распространение опухоли на основание черепа</p> <p>V.3 Сдавление опухолью трахеи</p> <p>С. Шейно-грудной отдел</p> <p>C.1 Вовлечение плечевого сплетения</p> <p>C.2 Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерии</p> <p>C.3 Компрессия трахеи</p> <p>Д. Грудная клетка</p> <p>D.1 Вовлечение аорты и/или крупных артерий</p> <p>D.2 Компрессия трахеи и/или главных бронхов</p> <p>D.3 Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9–Th12 позвонков</p> <p>Е. Торако-абдоминальная локализация</p> <p>E.1 Вовлечение аорты и/или поллой вены</p> <p>Ф. Брюшная полость/полость малого таза</p> <p>F.1 Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки</p> <p>F.2 Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки</p> <p>F.3 Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии</p> <p>F.4 Инвазия в одну/обе почечные ножки</p> <p>F.5 Вовлечение аорты и/или поллой вены</p> <p>F.6 Вовлечение подвздошных артерий</p> <p>F.7 Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку</p> <p>Г. Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условии:</p> <p>G.1 Поражение более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или премедулярные лептоменингеальные пространства не визуализируются</p> <p>Н. Инфильтрация прилежащих органов и систем</p> <p>N.1 Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12пк и поджелудочной железы, брыжейка</p> <p>N.2 Диафрагма</p> <p>N.3 Почки</p> <p>N.4 Печень</p> <p>N.5 Область двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы</p> <p>N.6 Брыжейка</p> <p>N.7 Другие органы, рассматриваемые как столь же значимые пораженные органы</p>

Большинство НБ диагностируются в одной анатомической области, однако некоторые опухоли могут распространяться и на соседнюю область. Такое распространение часто увеличивает риск повреждения жизненно важных структур во время операции, и такие поражения следует классифицировать как опухоли стадии L2, даже если в каждой области нет никаких других факторов риска IDRF.

Распространение НБ на смежные анатомические области обычно происходит при сочетанном поражении области шеи и средостения, возникающими из симпатической цепи; при опухолях нижнего средостения, распространяющихся в забрюшинное пространство вдоль аорты; опухолях забрюшинного пространства, распространяющихся в нижнее средостение или малый таз, или опухолях пресакрального отдела таза, распространяющихся либо вверх в брюшную полость вдоль аорты или нижней полой вены, либо латерально через большое седалищное отверстие.

При проведении обследования и последующем анализе полученных изображений необходимо тщательно обращать внимание на признаки инвазии или инфильтрации НБ смежных областей и/или структур. Так, множество НБ, расположенных в области заднего средостения, происходят из паравертебральных нервных ганглиев, и у таких пациентов часто выявляется инвазия НБ в спинномозговой канал, которая в случае перекрытия канала более чем на 1/3, считается положительным фактором риска IDRF.

В случае повреждения позвоночной артерии во время хирургического лечения возможно развитие спинальной ишемии спинного мозга, локализация НБ в реберно-позвоночном углу на уровне тел Th9–Th12 позвонков является положительным фактором риска. Также фактором риска считается инфильтрация НБ диафрагмы. Достаточно редко НБ может инфильтрировать почки через почечный синус.

Однако, есть случаи инвазии и инфильтрации НБ, не считающиеся факторами риска IDRF. Например, инфильтрация фораменальных отверстий без признаков инвазии более чем 1/3 спинномозгового канала к факторам риска не относится. Инвазия НБ в позвоночный канал ниже уровня L2 позвонка приводит к компрессии корешков, а не инфильтрации спинного мозга и, как правило, редко приводит к необходимости проведения экстренного нейрохирургического вмешательства, не является противопоказанием к первичному удалению образования.

Анализ расположения образования по отношению к кровеносным сосудам

особенно важно при расположении НБ в области шеи, забрюшинном пространстве и в области брюшной полости. В случае НБ, локализованной в области шеи, образование чаще всего распространяется кзади от сонной артерии и/или на основание черепа или вниз в область заднего средостения. Учитывая расположение симпатического шейного ствола, это приводит к повышенным рискам вовлечения и компрессии значимых сосудисто-нервных структур, а также дыхательных путей, расположенных в данной области. НБ, локализованные в данной области, может быть трудно резецировать, и хирургическое вмешательство может привести к значительным послеоперационным осложнениям.

В случаях, когда НБ развивается из симпатических ганглиев или симпатических волокон забрюшинного пространства, а также клеток надпочечников, происходит вовлечение крупных сосудов и сплетений вдоль аорты и ее основных ветвей, приводя к значительным трудностям во время хирургического лечения. По данным литературы, факторы риска IDRF, связанные с сосудами, наиболее часто являются причинами операционных осложнений. По данным литературы, в исследовании данных 380 пациентов с НБ и факторами риска, пациентам, у которых превалировали факторы риска IDRF, связанные с прямым контактом или вовлечением в патологический процесс структур почечной ножки, во время хирургического этапа лечения произвели экстренную незапланированную резекцию или нефрэктомия [21].

При этом в соответствии с классификацией прямой контакт НБ с другими кровеносными сосудами не считается фактором риска. Лишь охват опухолью более 50% окружности артерии или отсутствие контрастного препарата в просвете вены считается положительным фактором риска (Рисунок 1) и обозначается термином «вовлечение».

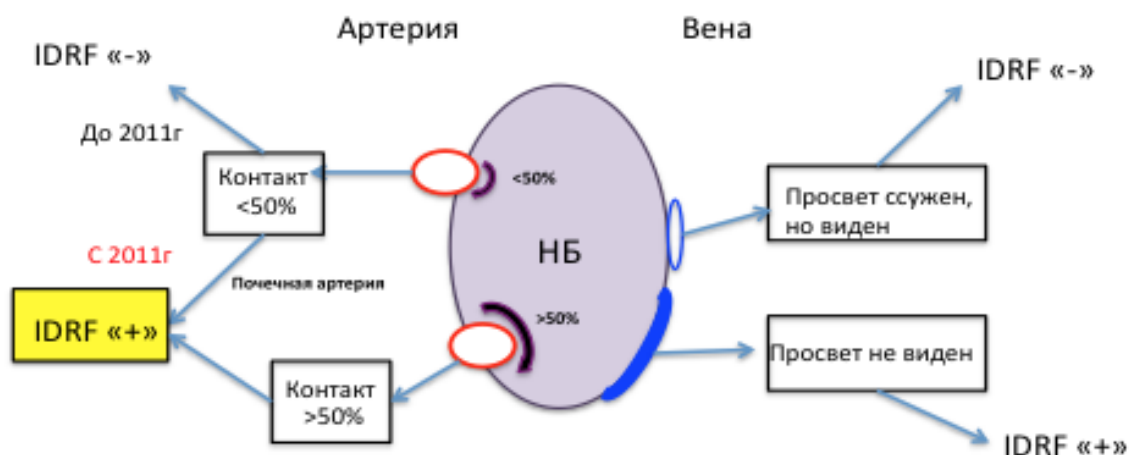


Рисунок 1 – Факторы риска IDRF, выявляемые по данным визуализации. Отношение НБ к артериям и венам [65]

На Рисунке 1 видно, что в случае с прямым контактом опухоли с сосудами есть исключение, а именно – прямой контакт опухоли со структурами почечной ножки в любом случае считается положительным фактором риска IDRF. Данное изменение было внесено в классификацию с целью снижения нежелательных осложнений, таких как почечная атрофия вследствие повреждения сосудов во время операции или незапланированная нефрэктомия. После внесения данных поправок, ряд исследователей отметили положительные изменения в ведении таких больных и снижение количества осложнений хирургического лечения при НБ, расположенных в забрюшинном пространстве [21,112].

В исследовании S. Fumino et al. (2015) ретроспективно было установлено, что внесение дополнения о включении прямого контакта с почечной ножкой как фактора риска, снизило количество незапланированных нефрэктомий и в целом благоприятно повлияло на прогноз пациентов с НБ, но при этом привело к увеличению числа пациентов с выявленными абдоминальными факторами риска с 39,5% до 81,6% [33,60,132].

По данным зарубежных авторов, структуры почечных ножек наиболее часто вовлечены в забрюшинные НБ. В первом исследовании Европейской исследовательской группы по локализованной НБ Международного общества

детской онкологии, 51% пациентов с локализованной НБ в области забрюшинного пространства имели факторы риска IDRF, и 45% из них имели вовлечение структур почечных ножек [122].

В исследовании R.S. Shamberger et al. (1998) 15% детей с НБ забрюшинного пространства провели нефрэктомия, или они перенесли инфаркт почки во время операции. Кроме того, риск нефрэктомии у детей, перенесших иссечение опухоли, был в два раза выше, чем у тех, кому провели хирургический этап лечения в отсроченный период времени после неoadьювантного лечения. Поэтому даже изолированный контакт с почечными сосудами считается положительным фактором риска.

Основные магистральные сосуды (аорта, чревный ствол, верхняя и нижняя брыжеечные артерии, почечные артерии и вены, нижняя полая вена (НПВ), подвздошные артерии и вены, воротная вена) должны оцениваться отдельно и классифицироваться в соответствии с международными терминами. Опухоли, частично или полностью охватывающие брюшную аорту, всегда считаются положительными факторами риска IDRF.

Поскольку повреждение нижней брыжеечной артерии почти никогда не вызывает осложнений, вовлечение этого сосуда не считается фактором риска.

НБ, расположенные в области малого таза, в основном развиваются из верхнего подчревного симпатического сплетения или пресакральных и ретросакральных симпатических ганглиев и во многих случаях приводят к смещению органов полости малого таза без их инфильтрации. Одним из самых редко встречаемых факторов риска является пересечение большой седалищной связки, поскольку латеральное распространение опухоли – достаточно редкое явление.

Некоторые сопутствующие состояния, выявляемые по данным КТ, являются обязательными в учете протокола исследования, хотя не считаются факторами риска. К ним относятся асцит и плеврит.

Несколько крупных мультицентровых и ретроспективных исследований по изучению значимости влияния факторов риска на общую выживаемость (ОВ)

пациентов было опубликовано со времени внедрения факторов риска IDRF. Р. Gunther провел ретроспективное исследование 60 пациентов с НБ, у 39 из которых были выявлены один или более факторов риска IDRF. Пациентам в контрольной группе проводили макроскопически радикальную операцию, резекцию или только биопсию опухоли. Радикальная операция была успешна у 100% пациентов без факторов риска и лишь у 26% пациентов с факторами риска. По данным проведенного исследования авторы определили значительную негативную корреляцию между количеством факторов риска IDRF у пациента и возможностью проведения радикальной операции и выявили 11% осложнений от хирургического вмешательства, все из которых были у пациентов с факторами риска. Факторы риска – это важные прогностические инструменты для оценки предоперационных рисков [110].

Это же подтверждает исследование Т. Monclair, в котором продемонстрирована корреляция факторов риска, выявленных на момент постановки диагноза, с показателями выживаемости и степенью операционных осложнений [63].

В работе У. Такака все послеоперационные осложнения были установлены у пациентов с факторами риска. В данном исследовании наибольшие сложности были выявлены во время хирургической операции и попытках диссекции НБ от нижней полой вены, на основании чего авторы сделали вывод, что прямой контакт НБ с нижней полой веной необходимо также считать положительным фактором риска, как и в случае с сосудами почечной ножки [43].

В то же время, не опровергая тот факт, что классификация по предоперационным рискам, основанная на данных визуализации, имеет положительное влияние на ОВ пациентов с НБ, Т. Simon, проведя ретроспективное исследование 520 пациентов с НБ со стадиями L1 и L2, установил, что факторы риска IDRF презентабельны для прогнозирования рисков и объема операций, но не имеют существенного значения при оценке прогноза течения заболевания локализованных форм заболевания. В связи с чем Т. Simon отметил большее

значение INSS классификации для идентификации пациентов с худшим прогнозом [101].

При изучении влияния неoadьювантного лечения на факторы риска перед хирургическим лечением С. Shirota et al. заявили о полном исчезновении факторов риска IDRФ у 5 пациентов после курсов предоперационной ПХТ. По данным исследования LNESG1 пятилетняя бессобытийная выживаемость и ОВ у пациентов с L1 стадией составила 92% и 98% против 79% и 89% при стадии L2, что подтверждает тот факт, что факторы риска имеют прогностическое значение у пациентов с НБ. В том же исследовании наличие факторов риска IDRФ было ассоциировано с пониженной частотой радикальных вмешательств (46,5% против 4,7%) и более высокой частотой хирургических осложнений (17,4% против 5,0%) [69].

На данный момент проведенные исследования по изучению влияния неoadьювантной ПХТ на динамику объема образования и динамику количества факторов рисков у пациентов с НБ были осуществлены только на малых группах пациентов. Необходимо дальнейшее изучение влияния неoadьювантного лечения на уменьшение количества факторов риска IDRФ на большем объеме клинического материала [35].

1.6. Современное состояние лечения пациентов с нейробластомой

В настоящее время в мире и в Российской Федерации лечение НБ носит риск-адаптированный характер, то есть назначение различного объема лечения в зависимости от клинических и биологических характеристик НБ, влияющих на течение и прогноз заболевания, с последующей адаптацией объема и интенсивности проводимой ПХТ в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза [73,90]. Современные протоколы лечения классифицируют пациентов с НБ на три группы риска, различающихся по прогнозу заболевания и по интенсивности мультимодальной терапии. Сочетание стадии INSS/INRGSS с возрастом больного на момент первичной диагностики,

гистологическими результатами, а также биологией и генетикой опухоли позволяет определить группу риска (низкого, промежуточного или высокого), на основании которого определяется интенсивность и продолжительность лечения [66,130]. Наиболее важные факторы визуализации для определения индукционной и консолидационной терапии включают наличие или отсутствие локализованного заболевания в исходном месте опухоли, ограниченное одностороннее заболевание, наличие контралатерального поражения и метастатического распространения. Факторы риска IDRF играют все более важную роль в определении стратегии лечения, так как после постановки диагноза НБ существуют различные хирургические подходы в соответствии с классификацией риска и рекомендациями Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG).

На современном этапе лечением локальных НБ является хирургическое лечение без последующей адъювантной терапии при отсутствии жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) либо хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией в случае наличия ЖУС. Когда НБ является нерезектабельной уже на этапе первичной диагностики, пациенту проводится неoadъювантная ПХТ с целью уменьшения объема НБ с последующей попыткой удаления опухоли. Так как локализованные формы НБ имеют хороший прогноз и в случае наличия остаточного компонента после хирургического вмешательства, то радикальное удаление не является обязательным для данной группы больных. Отсутствие показаний к обязательному радикальному удалению опухоли у таких пациентов является еще одной причиной, по которой при наличии факторов риска, по данным визуализации, не проводят попытку радикального удаления опухоли.

У пациентов в группе низкого риска основной целью терапии является поддержание высоких показателей ОВ при снижении терапевтических воздействий, включая попытки выделить подгруппы детей, у которых осуществляется только динамическое наблюдение. При отсутствии рисков интраоперационных осложнений, соответственно факторов риска, хирургический этап лечения у таких пациентов проводят в отдаленные сроки за исключением случаев развития ЖУС. У пациентов без факторов риска хирургическое лечение

может быть единственным, что необходимо для детей с локализованным заболеванием без последующего адьювантного лечения [11].

Пациенты промежуточной группы риска обычно получают ПХТ в сочетании с хирургическим лечением, когда это возможно. Лучевая терапия редко показана пациентам промежуточной группы риска, но она рассматривается при прогрессировании опухоли или развитии опасных для жизни осложнений, сопряженных с химиотерапией. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с низким риском составляет более 95%, тогда как в группе промежуточного риска колеблется в интервале 80%–95% [6,130].

У пациентов в группе высокого риска зачастую необходима комбинация агрессивного и комплексного лечения, включая обширные хирургические вмешательства, ПХТ, лучевую терапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [59].

Для каждого пациента, независимо от его группы риска, время проведения хирургического этапа лечения определяется индивидуально консилиумом врачей с учетом данных лучевых методов исследования. В случае отсутствия рисков интраоперационных осложнений операцию проводят до начала терапии. В случае наличия факторов рисков IDRF объем хирургического вмешательства ограничен забором достаточного количества ткани для гистологической операции, а операцию по удалению проводят в более оптимальные сроки, что носит название «second-look» – операция, проводимая в отсроченные сроки, т. е. после курсов неоадьювантного лечения.

Самым частым из всех осложнений хирургического вмешательства у пациентов с НБ является повреждение кровеносных сосудов, а общий процент всех послеоперационных осложнений составляет около 20% [103]. Наличие послеоперационных осложнений часто нарушает тайминг проведения очередного курса ПХТ, что может приводить к ухудшению результатов лечения у пациентов промежуточной и высокой групп риска.

В заключении хирургическое лечение является одним из основных этапов лечения пациентов с НБ независимо от группы риска. Сложное анатомическое

расположение большинства НБ, с вовлечением магистральных сосудов, ассоциирует хирургическое лечение при данной патологии с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, что в свою очередь диктует необходимость в современных и точных методах предоперационного планирования объема операции и прогноза вероятности развития осложнений.

В настоящее время публикации по изучению информативности КТ в дооперационном стадировании детей с НБ в зарубежной литературе немногочисленны и, как правило, основаны на исследованиях небольших групп пациентов. В отечественной литературе такие работы практически отсутствуют.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась в отделах лучевой диагностики и клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для изучения эффективности КТ-исследований у пациентов с НБ было проведено одноцентровое ретроспективное клиническое исследование. После предварительной оценки данных КТ в окончательный анализ были включены 89 пациентов. Анализировались КТ-данные отобранных пациентов:

- при первичном обследовании на этапе постановки диагноза;
- в динамике, после каждых двух курсов неоадьювантной ПХТ;
- после хирургического вмешательства.

Так как все исследования проводились с применением внутривенного контрастирования йодсодержащими рентгенконтрастными препаратами (РКП), перед каждым исследованием проводился опрос и сбор анамнеза пациента для исключения возможности развития нежелательных аллергических реакций. Все пациенты, их родители или официальные опекуны были информированы о предполагаемом исследовании и предоставляли добровольное письменное согласие. 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. На Рисунке 2 приведен дизайн исследования.

Распределение пациентов в соответствии с результатами предоперационного КТ-стадирования

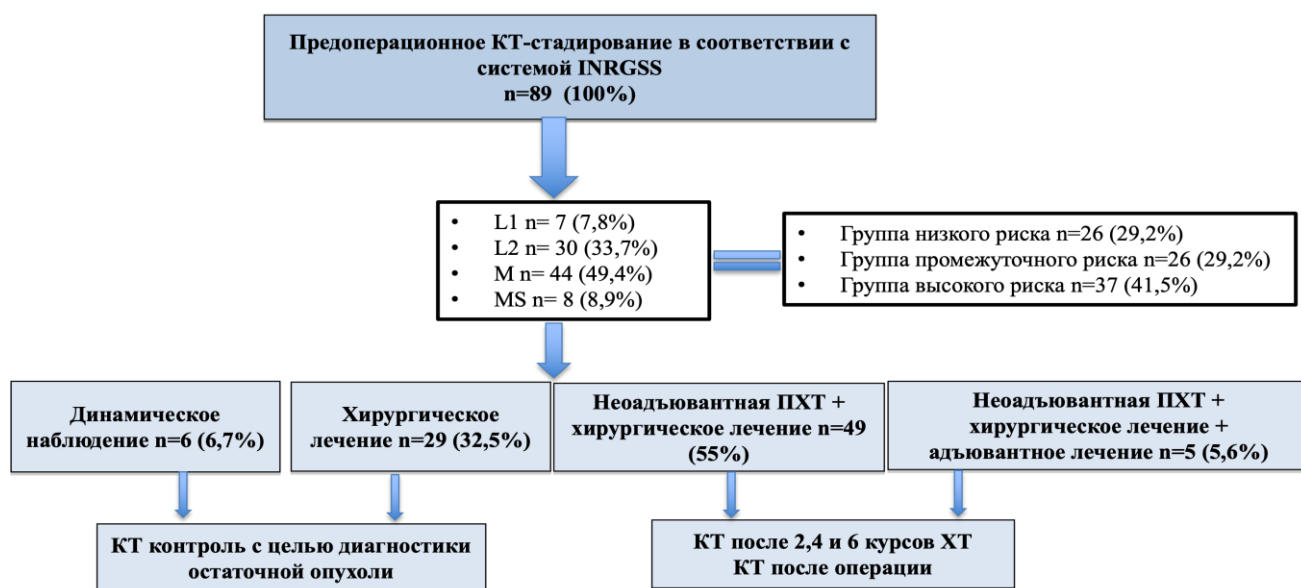


Рисунок 2 – Дизайн исследования пациентов с НБ. В исследование включены 89 пациентов с диагнозом НБ: 26 в группе низкого риска, 26 в группе промежуточного риска и 37 в группе высокого риска

Дизайн исследования иллюстрирует, что все пациенты, поступавшие в центр, проходили КТ с внутривенным болюсным контрастированием. КТ-исследования проводили при первичном обследовании, после каждого двух курсов неoadъювантного лечения и после хирургической операции.

По данным первичного обследования происходило дооперационное стадирование пациентов по системе INGRSS. Врачами-хирургами на основании данных КТ принималось решение о возможности и объеме хирургического вмешательства: попытка радикального удаления образования или биопсия для гистологической верификации. На этом же этапе онкологи по данным клинико-лабораторных данных стратифицировали пациентов в соответствующие группы риска. На этапе поступления пациентов производилась первичная оценка объема образования и наличие факторов риска IDRF по данным КТ.

Пациенты группы низкого риска (группы наблюдения) при радикальной операции или удалении более 50% опухоли без развития ЖУС оставались под динамическим наблюдением. В случае развития ЖУС проводилась ПХТ, после завершения ПХТ рассматривалась возможность удаления остаточной опухоли.

Пациентам из промежуточной и высокой групп риска в случае первично нерезектабельной опухоли, наличия высоких операционных рисков проводилась только биопсия для гистологического исследования, определения статуса онкогена N-Мус и плоидности при помощи малоинвазивной хирургии. Затем пациенты получали неoadъювантное лечение, которое могло составлять до 6 курсов. У данных пациентов КТ с КУ проводилось после каждого двух курсов терапии, цель которого заключалась в оценке динамики объема первичной опухоли и факторов риска IDRF. Проведение хирургического лечения было возможно в отсроченные сроки в случае уменьшения объема опухоли, уменьшения факторов риска IDRF, т. е. проведение в оптимальные сроки для пациента с максимальной безопасностью и возможностью радикального удаления. После хирургического лечения пациенты продолжали комплексное лечение в соответствии со стандартом протокола лечения NB-2004.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр. Были проанализированы клинические, биохимические, иммунологические и цитогенетические показатели. Классификация пациентов в соответствии с группами риска перед лечением выполнялась лечащим врачом в соответствии с протоколом Немецкой группы по изучению НБ (NB-2004, руководитель группы – профессор F. Berthold) [32], утвержденным ученым советом ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НБ.

Критериями включения в данное исследования были:

1. Первичные пациенты с направительным диагнозом НБ.
2. Возраст пациентов от 1 месяца до 18 лет.
3. Отсутствие аллергической реакции на йодсодержащие РКП.
4. Отсутствие ЖУС, препятствующих проведению КТ-исследования.

Критериями исключения из исследования были:

1. Наличие проведенного этапа лечения (ПХТ или хирургический).
2. Наличие тяжелой аллергической реакции на йодсодержащие РКП в анамнезе.

3. Отказ родителей или законного представителя на проведение КТ с КУ.

Собранные клинические данные включали: пол пациента, возраст на момент постановки диагноза, гистологический тип опухоли, биологические характеристики опухоли, стадию заболевания в соответствии с классификациями INSS и INGRSS, группу риска в соответствии с протоколом NB-2004, время и объем хирургического лечения, количество курсов неoadъювантной ПХТ, проведенной перед хирургическим вмешательством.

2.1.1. Определение эффективности КТ в предоперационном стадировании

Гетерогенность НБ предопределяет характер ее хирургического лечения. Некоторые НБ могут самостоятельно регрессировать без какого-либо лечения либо дозревать до более доброкачественных форм, как уже было сказано ранее, многие локальные НБ имеют благоприятный прогноз даже при наличии остаточного компонента. Радикальное удаление образования проводится по возможности и не является обязательным, поэтому детские хирурги-онкологи могут провести максимально возможную резекцию НБ для минимизации повреждения вовлеченных сосудов. Чаще всего при наличии факторов риска IDRF и вовлечении сосудов образованием, опухоль не удаляется единым блоком, а удаляется по частям, оставляя минимальное количество опухолевой ткани вокруг сосуда. Поэтому при хирургическом лечении НБ могут быть макроскопически радикальные операции либо макроскопически нерадикальные операции, что определяется по интраоперационным данным хирургического протокола в соответствии с рекомендациями международных групп по изучению НБ, таких как COG и INRG

В связи с этой особенностью хирургического лечения, для оценки информативности КТ, как метода диагностики факторов риска IDRF, нами были использованы данные интраоперационной ревизии каждого пациента в качестве референтного метода с интраоперационным указанием на наличие или отсутствия факторов риска.

Также для оценки информативности метода нами было проведено сравнение постоперационных КТ-исследований с данными об объеме операции хирургических протоколов для оценки степени расхождений в определении объема удаленной опухоли между данными хирургических протоколов и КТ.

2.2. Характеристика обследованных пациентов

В работу были отобраны пациенты с первичным диагнозом НБ или ГНБ, проходившие диагностику и лечение в ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2017 по 2019 гг. (n=96). Пациенты, которые получили оперативный этап лечения в другом лечебном учреждении, были исключены из исследования, если у них не было последовательных рентгенологических исследований до и после операции (n=7). Оценка факторов риска по данным КТ была недоступна еще для 3 пациентов, так как дальнейшее наблюдение за состоянием образования проводилось по данным МРТ. Таким образом, всего в исследование было включено 89 пациентов, медиана возраста которых составила 16 месяцев. У 6 пациентов НБ была выявлена на этапе внутриутробного развития при антенатальном УЗИ. Распределение пациентов по возрасту и полу на момент первичной диагностики представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – 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

Из Таблицы 5 следует, что число мальчиков и девочек было практически одинаковым. Из 89 пациентов 34 (38,2%) были младше 1 года. Общая клиническая характеристика обследованных групп представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Абс. (n)	Отн. (%)
Гистология		
Нейробластома	86	96,6
Ганглионейробластома	3	3,3
MYCN амплификация		
Положительная	23	25,8
Отрицательная	66	74,1
Стадия (INSS)		
Стадия 1/2	24	26,9
Стадия 3/4	57	64
4S	8	8,9
Стадия (INRGSS)		
L1	7	7,8
L2	30	33,7
M	44	49,4
MS	8	8,9
Группа риска (протокол NB-2004)		
Низкого	26	29,2
Промежуточного	26	29,2
Высокого	37	41,5

Как видно из Таблицы 6, большинство пациентов – 86 (96,6%) – имели диагноз нейробластома. Преобладали пациенты группы высокого риска – 37 (41,5%) случаев.

2.3. Характеристика и распределение пациентов по группам

2.3.1. Характеристика пациентов группы низкого риска

Для анализа было отобрано 26 пациентов группы наблюдения низкого риска. Медиана возраста у 22 пациентов составила 18,8 мес. (разброс 1–77 мес.). У 24 (92%) пациентов была верифицирована НБ, у 1 (4%) – ганглионейрома (ГН) и у 1 (4%) пациента – смешанная ГНБ. Данные представлены в Таблице 7.

У 4 пациентов новообразование было диагностировано антенатально во время внутриутробного скринингового УЗИ.

Из 26 пациентов у 15 наличие образования было выявлено при плановом осмотре на УЗИ, для дальнейшего уточнения диагноза все эти пациенты были направлены на КТ-исследование и консультацию онколога. Остальные 11 пациентов предъявляли жалобы: дизурические расстройства, боль в животе с нарушением аппетита и рвотой, ОРВИ-подобные симптомы и неврологическая симптоматика.

Таблица 7 – 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-Musp	0	-
Делеция 1p	0	-
Делеция 11q	1	3,8
Синдром Опсоклонус-миоклонус	3	12
ЖУС	3	11

2.3.2. Характеристика пациентов группы промежуточного риска

Всего для анализа было отобрано 26 пациентов группы промежуточного риска в рамках протокола NB-2004. Медиана возраста 8,5 мес. (разброс 1–126 мес.), без учета 2 пациентов с НБ, выявленных антенатально. У всех пациентов была верифицирована НБ. Амплификации N-Musp не было выявлено ни у одного пациента, делеция 1p – у 1 пациента, и делеция 11q – у 2 пациентов. Клиническая характеристика группы промежуточного риска представлена в Таблице 8.

Как видно из Таблицы 8, число девочек в данной группе незначительно преобладало над мальчиками. У 15 пациентов (57,6%) было бессимптомное течение заболевания, и образование было выявлено либо при плановом осмотре на УЗИ, либо антенатально. Для уточнения диагноза все пациенты были направлены на КТ-исследование и консультацию детского онколога. Из 12 пациентов данной

группы 3 (25%) имели проявления в виде болей в животе разной степени выраженности с нарушением аппетита и рвотой, у 6 (50%) наблюдались ОРВИ-подобные симптомы, неврологическая симптоматика – у 3 (25%) пациентов.

Таблица 8 – 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	-
Аntenatalно n=2	-	-
НБ	26	100
Амплификация N-Mycn	0	-
Делеция 1p	1	3,8
Делеция 11q	2	8
Наличие метастазов	19	73

2.3.3. Характеристика пациентов группы высокого риска

В данную группу было отобрано 37 пациентов, проходивших лечение в рамках протокола NB-2004. Распределение пациентов группы высокого риска по полу составило: мальчики – 20 (54,1%), девочки – 17 (45,9%). Медиана возраста 35,2 мес. (разброс 2–132 мес.). Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – 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-Mycn	23	62
Делеция 1p	11	30
Делеция 11q	8	22
Наличие метастазов	29	78

Как видно из Таблицы 9, у 35 (97%) пациентов была верифицирована НБ, у 1 (3%) была верифицирована ганглионейрома (ГН) и у 1 (3%) пациента смешанная ГНБ.

У 6 (16,2%) пациентов образование было выявлено при плановом УЗИ исследовании по месту жительства. 31 (83,7%) пациент имел различные жалобы на момент обращения за медицинской помощью. Для уточнения диагноза все эти пациенты были направлены на КТ-исследование и консультацию детского онколога.

2.4. Методы исследования

Обследование пациентов включало:

- сбор анамнеза;
- общеклиническое обследование;
- лабораторную диагностику;
- гистологическую верификацию;
- инструментальную диагностику.

2.4.1. Инструментальная диагностика. Компьютерная томография

КТ с КУ проводилась 89 пациентам, включенным в анализ, на компьютерном томографе с 16 рядами детекторов «Brightspeed 16» (Рисунок 3) фирмы General Electric (США), позволяющем за один оборот рентгеновской трубки выполнять 16 срезов с толщиной от 0,5 мм до 10 мм.

Как видно из Рисунка 3, пациент укладывался в положении на спине и в направлении ногами к гентри. Вначале выполнялись прямая и боковая топограммы (Рисунок 4), по которым производился выбор зоны интереса и планировалось дальнейшее исследование.

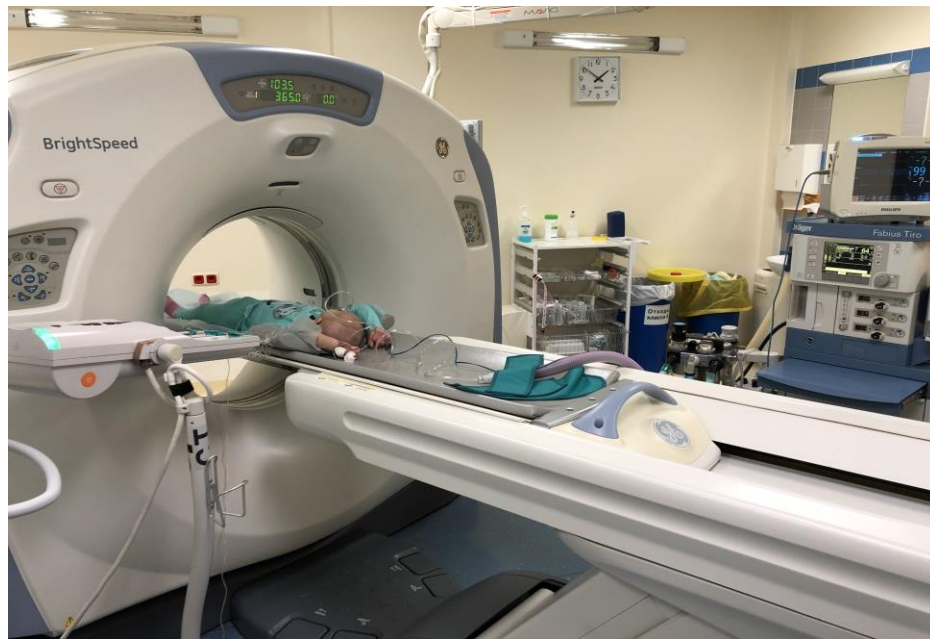


Рисунок 3 – Компьютерный томограф «Brightspeed 16»

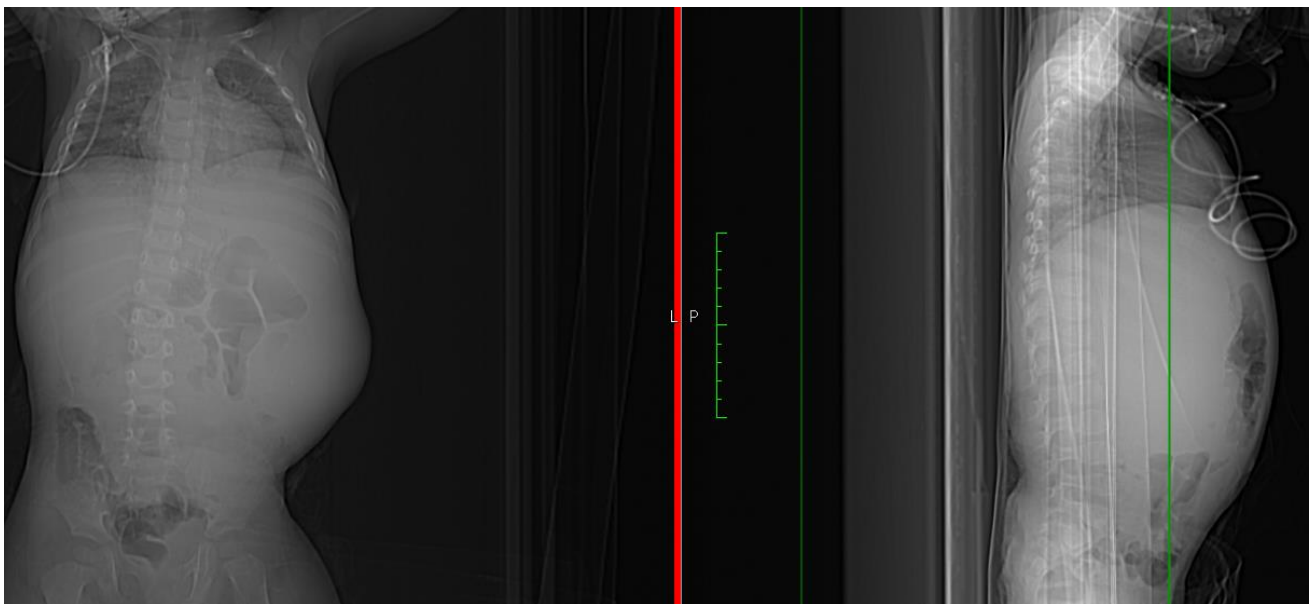


Рисунок 4 – Топограмма в двух проекциях

Поскольку НБ чаще всего поражает детей младшего возраста, то возникают сложности соблюдения протокола проведения исследования. Дети и новорожденные не могут выполнять команды по задержке дыхания, и исследования проходят на свободном дыхании пациента, также у многих детей происходит произвольная двигательная либо выраженная психологическая реакция в виде беспокойства в момент введения РКП. С целью снижения данных артефактов исследования проводят с применением анестезиологического пособия

в виде масочного наркоза. В таких случаях требовалась предварительная подготовка пациентов перед исследованием: минимальное время приема пищи и воды до исследования должно было составлять 6 часов.

Также для адекватной визуализации и дифференцировки смежных структур при каждом исследовании использовали препараты для КУ. Требовалась установка периферического или центрального венозного катетеров перед исследованием. Большинство пациентов имели уже установленный катетер в отделении до проведения КТ с контрастированием. КП не вводился в центральный венозный катетер (ЦВК) типа Бровиак и в большинство порт-систем. При наличии у пациентов ЦВК указанного типа, каждому пациенту перед исследованием устанавливали периферический катетер непосредственно в рентгенологическом отделении перед проведением исследования.

Для получения изображений с КУ использовались не ионные йодсодержащие РКП: йодиксанол (GE Healthcare, Ireland) или йопромид (Bayer AG, Germany), у пациентов с нарушением функции почек использовался йобитридол (Guerbet, France). РКП вводился болюсно при помощи автоматического инжектора для КТ-исследований «Neomoto Dual Shot Alpha». РКП вводили внутривенно через катетер в дозе из расчета 2–2,5 мл/кг массы тела. Скорость введения варьировала в зависимости от типа катетера пациента и составляла до 3–4 мл/сек. Время сканирования после введения РКП определялось автоматически, как только плотность в брюшной аорте достигала 110 HU и аппарат начинал сканирование. Использовалась толщина среза 3–5 мм с последующей реконструкцией до 0,625 мм, pitch=1.75:1: со скоростью 35 мм. Напряжение на рентгеновской трубке составляло до 120 кВ, сила тока рассчитывалась томографом автоматически и составляла от 30 до 120 мА. Средняя эффективная доза при исследовании составила 12 мЗв. Все КТ-исследования проводили в аксиальной плоскости с последующей мультипланарной реконструкцией и получением изображений в сагиттальной и корональной проекциях с толщиной среза 0,625 мм с использованием дополнительного программного обеспечения производителя для снижения дозовой нагрузки и понижения шумов – ASiR на 40%.

Время сканирования варьировало и могло составлять от 3 до 7 минут, количество аксиальных срезов также варьировало, так как в случае обширного распространения опухоли требовалось сканирование нескольких анатомических областей за одно обследование.

Всего было проведено 437 КТ с контрастированием 89 пациентам. Протокол проведения КТ включал следующие фазы исследования:

- нативная;
- артериальная;
- венозная;
- паренхиматозная;
- отсроченная фаза – при необходимости.

Анализ и реконструкция полученных изображений. С целью оценки рентгенологической семиотики НБ были проанализированы следующие критерии:

- локализация образования;
- структура и контуры образования;
- наличие кальцинатов в структуре образования;
- плотность образования;
- характер накопления контрастного препарата в первичном очаге;
- взаимоотношение НБ с окружающими органами и сосудами;
- наличие факторов риска IDRF;
- наличие асцита или плеврита;
- пересечение образованием срединной линии тела (при этом под срединной линией подразумевается противоположный край позвонка);
- наличие распространения НБ в позвоночный канал.

Анализ изображений производился на рабочей станции Advantage Workstation Volume Share 4 (General Electric Medical Systems). При оценке изображений использовался следующий вид реконструкций:

- MPR (Multiplanar reconstruction) – мультипланарная реконструкция (МПР) изображений, позволяющая анализировать изображения в трех взаимно

перпендикулярных плоскостях: аксиальной, сагиттальной и корональной и в любой косой плоскости.

Нативная фаза сканирования. На нативных исследованиях оценивались:

- качество изображения;
- локализация образования;
- структура (однородность);
- плотность образования в единица Хаунсфилда (Hounsfield Units, HU), образование могло быть изоденсным, гиподенсным или гиперденсным;
- наличие или отсутствие кальцинатов в толще опухоли.

При оценке плотности изображений первичный очаг распределялся на несколько типов: «кистозный» 15–25 HU, «солидный» 40–50 HU или смешанный «кистозно-солидный». Наличие кальцинатов оценивалось при их плотности от 100 до 400 HU.

Качество изображения расценивалось как «удовлетворительное» при отсутствии выраженных артефактов от движений пациента в проекции первичного очага, «плохое» если присутствовали выраженные артефакты от движений пациента, сердечных сокращений или дыхательных движений, затруднявших адекватную оценку изображений.

Артериальная фаза сканирования. В данную фазу оценивались следующие характеристики:

- характер накопления контрастного препарата: качественно однородно или неоднородно, количественно в единицах Хаунсфилда по сравнению с нативными характеристиками;
- взаимоотношение опухоли с артериальными сосудами;
- факторы риска IDRF, ассоциированные с артериальными сосудами;
- наличие жидкости в плевральных полостях или брюшной полости.

Наружный контур новообразования (ровный, неровный, бугристый) анализировался на МПР.

Венозная фаза контрастирования. В данную фазу оценивались следующие характеристики:

- характер накопления контрастного препарата: качественно однородно или неоднородно, количественно в единицах Хаунсфилда по сравнению с данными нативного и артериального исследования;
- размеры и объем образования;
- взаимоотношение опухоли с венозными сосудами;
- факторы риска IDRF, ассоциированные с венозными сосудами, инфильтрацией прилежащих структур;
- пересечение опухолью срединной линии тела;
- наличие и степень распространения опухоли в позвоночный канал.

Паренхиматозная фаза контрастирования. Оценивали при проведении:

- характер накопления контрастного препарата: качественно однородно или неоднородно, количественно в единицах Хаунсфилда по сравнению с данными нативного и артериального исследования;

На Рисунке 5 приведены данные пациента и иллюстрирована оценка плотностных характеристик и интенсивности накопления РКП в толще образования.

На Рисунке 5 видно, что измерение плотностных показателей образования проводились на всех фазах контрастирования. В случае присутствия в толще образования кальцинатов, измерения показателей накопления РКП проводились вне зоны кальцификации.

Отсроченная фаза контрастирования. Проводилась всем пациентам с НБ, расположенной в области брюшной полости и полости малого таза, на 5–7 минуте после введения РКП с целью оценки функции почек. В нашем исследовании изображения на отсроченной фазе контрастирования были исключены из анализа в связи с их неинформативностью для диагностики факторов риска IDRF.

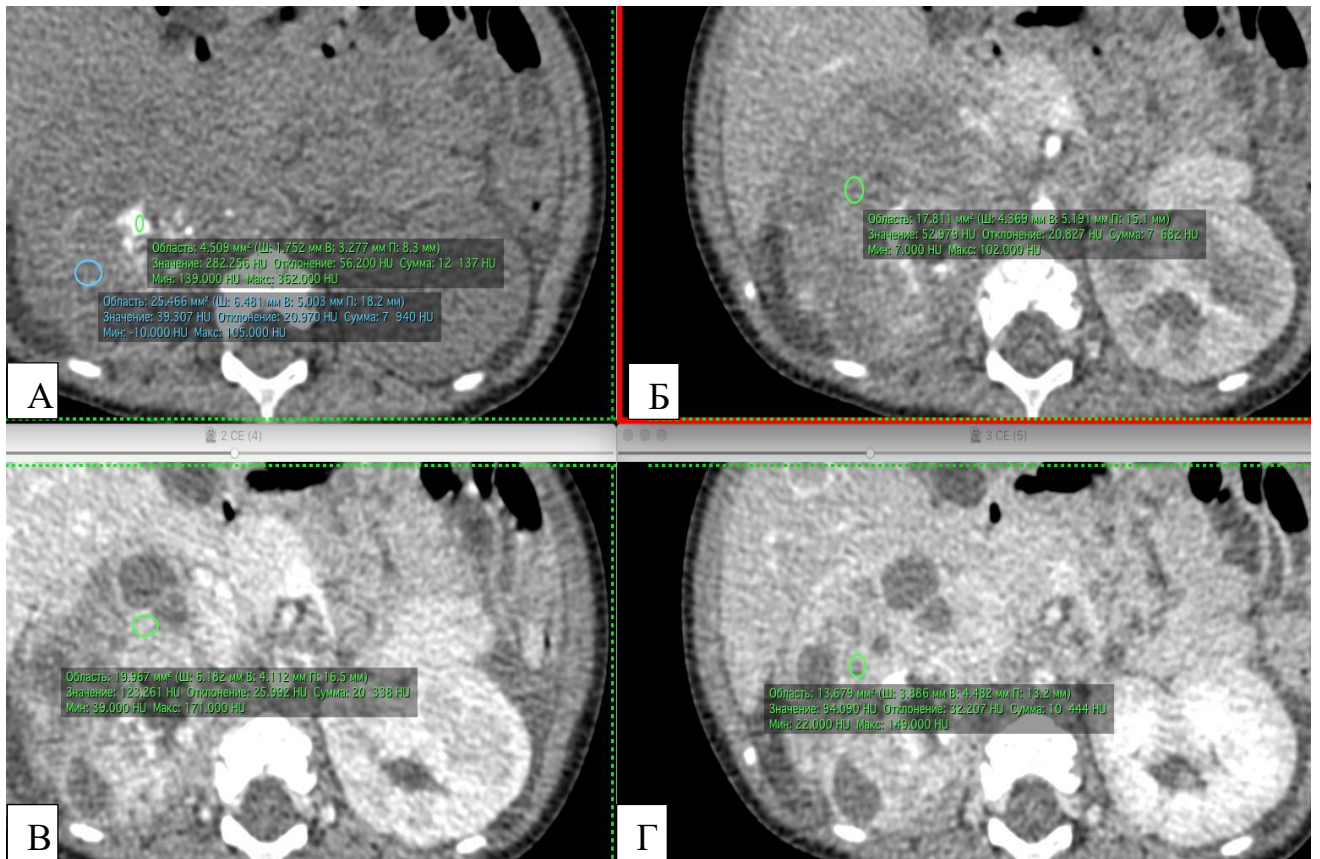


Рисунок 5 – Оценка плотностных значений и интенсивности накопления РКП.
 А – нативная фаза сканирования; Б – артериальная фаза контрастирования;
 В – венозная фаза контрастирования; Г – паренхиматозная фаза контрастирования

2.5. Методика измерения и оценки динамики объема образования

Измерение первичной опухоли неправильной формы у детей с НБ представляет значительные трудности особенно для оценки ответа. Международные критерии ответа нейробластомы (The International Neuroblastoma Response Criteria, INRC) требуют последовательных измерений первичных опухолей в трех измерениях [91]. Уменьшение размера опухоли представляло собой разницу в максимальном диаметре опухоли, проанализированном 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.

Измерение и анализ динамики объема опухоли (см³) проводилось несколько раз: при первичном обследовании, во время неoadьювантной ПХТ и после этапа хирургического лечения. Измерения проводили в соответствии со следующей формулой: два максимальных размера, измеренных в параллельной плоскости на аксиальной проекции и один вертикальный размер в сагиттальной или коронарной проекциях: a =длина (см), b=ширина (см), c=толщина (см):

($V = \pi/6 \times A \times B \times C = 0,52 \times A \times B \times C$) в см³ (Рисунок 6).

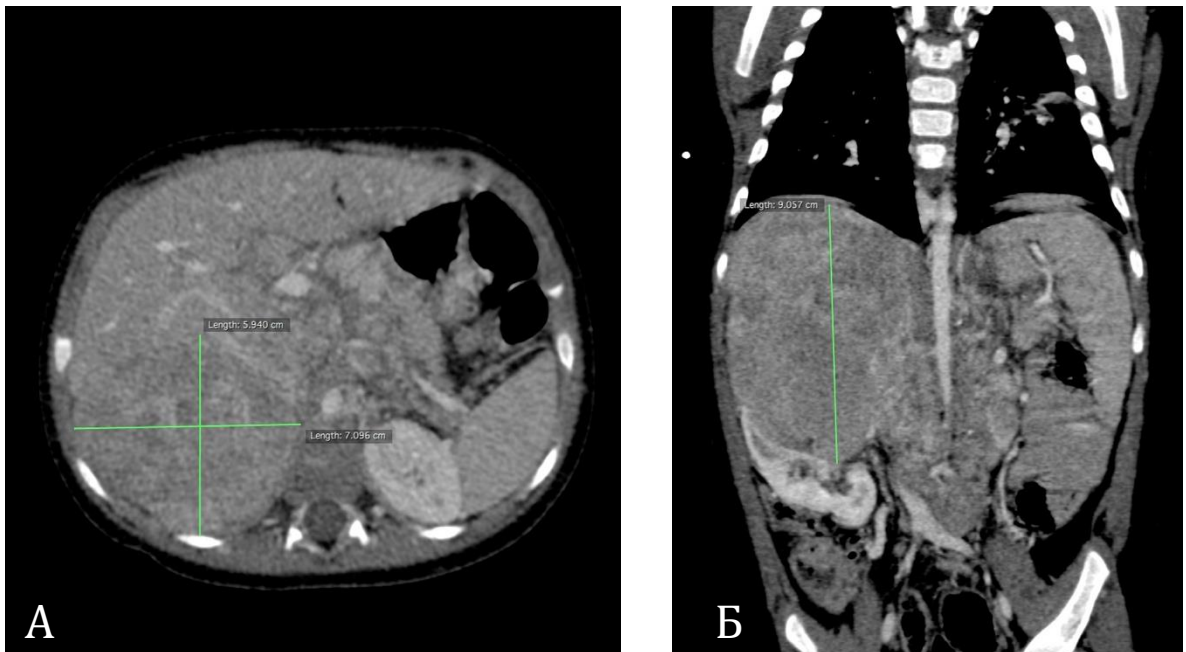


Рисунок 6 – Измерение размеров первичного очага. А: измерение двух перпендикулярных размера в аксиальной проекции. Б: один вертикальный размер на коронарной проекции

Если первичная опухоль определялась в едином конгломерате с измененными регионарными лимфатическими узлами, измеряли весь конгломерат опухоли и патологически измененных лимфатических узлов. Если четкое разделение между первичной опухолью и регионарными узлами становилось очевидным после лечения или исчезновения патологически измененных регионарных узлов, измеряли только саму первичную опухоль.

В клинической практике оценка ответа НБ на проводимое лечение осуществляется путем проведения повторной визуализации и исследования

опухолевых маркеров. Международные критерии ответа на терапию у пациентов с НБ включают в себя: полный ответ (ПО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), частичный ответ (ЧО), смешанный ответ, стабилизацию и прогрессирование (Таблица 10).

В случае первично нерезектабельной опухоли проводился анализ динамики объема опухоли, выражаемый в процентах, и количественный анализ динамики факторов риска на фоне неoadъювантной ПХТ. В случае нерадикальной операции также проводилась оценка объема остаточного компонента опухоли и количество факторов риска.

Таблица 10 – Критерии оценки ответа на лечение у детей с НБ [102]

Ответ	Первичная опухоль	Метастатическое поражение
ПО	Опухоль отсутствует	Метастазов нет. Уровень катехоламинов нормальный
ОХЧО	Уменьшение на 90–99%	Метастазов нет. Нормальный уровень катехоламинов, возможны остаточные изменения на сцинтиграфии
ЧО	Уменьшение на > 50%	Уменьшение всех доступных измерению очагов на >50%. Кости и КМ: число позитивных очагов уменьшилось на >50%; не более 1 точки КМ с опухолевыми клетками, если это является уменьшением по сравнению с числом пораженных клеток на момент постановки диагноза
Смешанный ответ	Нет новых очагов; уменьшение > 50% любых доступных измерению очагов (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов <50%; увеличение любого из существующих очагов <25%	
Стабилизация	Нет новых очагов; уменьшение очагов >50%, но увеличение любого из существовавших очага >25%	
Прогрессирование	Появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага >25%; ранее не пораженный КМ содержит опухолевые клетки	

Планирование объема операции. В связи с особенностями локализации опухолевого процесса и взаимоотношения НБ с окружающими структурами операции у пациентов с НБ являются высокоспециализированным видом хирургической помощи. В соответствии с рекомендациями COG проведение радикального хирургического вмешательства с достижением краев резекции, не

содержащих опухолевых клеток, подтвержденных гистологическим исследованием, не являются обязательными при НБ. Проведение хирургического лечения, а особенно радикальных операций, показано только в случае низкой степени развития возможных интраоперационных осложнений. Пациентам с высокими рисками развития хирургических осложнений ограничиваются проведением только биопсии или операцией циторедуктивного характера.

2.6. Оценка факторов риска IDRF по данным компьютерной томографии с контрастным усилением

В данном исследовании факторы риска IDRF описывались в соответствии с международными критериями. Факторы риска оценивались на этапе дооперационного стадирования и в динамике у пациентов, находящихся либо под наблюдением, либо получающих неоадьювантную ПХТ.

В соответствии с рекомендациями Международной группы по изучению НБ факторы риска разделены по принципу принадлежности к анатомической области: группа А – распространение опухоли на две смежные анатомические области; группа В – шейный отдел; группа D – грудная клетка; группа E – торако-абдоминальная локализация; группа F – брюшная полость/малый таз; группа G – поражение позвоночного канала; группа H – инфильтрация прилежащих органов. При анализе диагностической информативности метода КТ в оценке факторов риска наблюдения были объединены в следующие группы:

- факторы риска НБ области шеи;
- факторы риска НБ грудной полости;
- факторы риска НБ брюшной полости и полости малого таза.

Критерии оценки факторов риска IDRF. При оценке факторов риска группы А, а именно распространения на смежные анатомические области, критериями каждой анатомической области были позвонки соответствующего отдела позвоночника и пересечение его образованием. При оценке других факторов риска придерживались следующих критериев:

- При оценке сосудистых факторов риска в отношении артерий положительным фактором риска считался охват артерии на 50% и более процентов от ее диаметра. Взаимоотношение артерий и первичного очага НБ оценивалось на артериальной фазе контрастирования. При оценке факторов риска в отношении вен наличием факторов риска считалось отсутствие визуализации РКП в просвете вен на венозной фазе контрастирования.
- В случае если опухоль заднего средостения распространялась в реберно-диафрагмальный угол на уровне Th9–Th12 позвонков, это считалось положительным фактором риска.
- При распространении опухоли в позвоночный канал положительным фактором риска считалось перекрытие канала образованием более чем на 1/3, также оценивалось на венозной фазе контрастирования.
- При НБ, расположенной в полости малого таза, оценивалось, пересекает ли опухоль седалищную вырезку или нет.
- При анализе инфильтрации образованием положительным фактором считалось отсутствие видимой жировой прослойки между НБ и органом.
- Положительным фактором риска также считалось расположение опухоли в воротах печени.

Факторы риска IDRФ оценивались только по отношению к первичному очагу НБ. Вовлечение сосудов и контакт с почечной ножкой патологически измененных, увеличенных конгломератов лимфатических узлов факторами риска IDRФ не считалось.

Наличие факторов риска IDRФ фиксировалось в каждом рентгенологическом протоколе как первичного исследования, так и проведенного в процессе лечения.

2.7. Методы статистического анализа

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 10 и «Microsoft Excel». В разделах анализа данных, где применялась описательная статистика, рассчитывались значения медиан. При этом соблюдались общие

рекомендации для медицинских и биологических исследований. Для проведения статистического анализа выборка рассчитывалась по распределению параметров по критериям Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. Для выборок с нормальным распределением проводилось попарное сравнение групп при помощи t-критерия Стьюдента, уровень значимости. Для выборок с ненормальным распределением данных попарный анализ проводился при помощи критерия Уилкоксона (Wilcoxon test). Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [14].

Расчет показателей чувствительности, специфичности, точности и прогностичности проводился в соответствии со стандартными формулами (где ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат):

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100\%.$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \times 100\%.$$

$$\text{Точность} = (\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛО}+\text{ЛП}) \times 100\%.$$

$$\text{Прогностичность положительных результатов} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100\%.$$

$$\text{Прогностичность отрицательных результатов} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \times 100\%.$$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. КТ-семиотика нейробластомы

КТ-семиотика НБ была изучена у всех 89 детей с НБ. Наиболее характерными КТ-признаками 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 11).

Таблица 11 – 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 7 демонстрирует различную структуру, выявляемую при первичном КТ-исследовании.

При анализе локализации наиболее частыми областями поражения были:

- брюшинное пространство в 58,4% случаев;
- ткань надпочечников в 12,3% случаев;
- средостение в 12,4% случаев.

Данные локализации НБ указаны в Таблице 12.



Рисунок 7 – КТ-исследования пациентов при поступлении, нативная фаза, корональная проекция. А: в забрюшинном пространстве слева определяется дополнительное образование округлой формы, с ровными четкими контурами, неоднородной, кистозно-солидной структуры, плотностью от 15 до 45 НУ. Б: в забрюшинном пространстве справа определяется дополнительное объемное образование, неоднородной солидной структуры 35–40 НУ с включениями высокой плотности 100–120 НУ (кальцинаты). В: при КТ грудной клетки в области средостения слева определяется дополнительное образование, однородной структуры, плотностью 30–35 НУ

Таблица 12 – Частота поражения в зависимости от анатомической области

Область поражения	Количество случаев	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Шея	6	6,7
Средостение	11	12,3
Забрюшинное пространство	52	58,4
Надпочечник	11	12,3
Малый таз	2	2,2
Билатеральная НБ	7	8
Всего	89	100

Из Таблицы 12 видно, что у 7 пациентов (8%) было диагностировано билатеральное поражение надпочечников.

3.1.1. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы низкого риска

В данной группе пациентов кальцинаты были выявлены в 80,7% случаев. По данным КТ у 4 пациентов опухоль пересекала срединную линию тела. У 6 было диагностировано интраспинальное распространение. 69% НБ имели солидную структуру с плотностью 35–40 НУ на нативных сериях исследования. Кистозно-солидная структура образования выявлялась у 7 пациентов (26%). У 24 (92%) пациентов структура опухоли была неоднородная либо за счет включений кальцинатов, либо за счет присутствия гиподенсивных зон, вероятно, зон распада. (Таблица 13).

Таблица 13 – КТ-семиотика НБ группы низкого риска

КТ-признак	Количество случаев	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Кальцинаты	21	80,7
Солидная структура	19	73
Кистозно-солидная структура	7	26,9
Ровные контуры	16	61,5
Неровные контуры	10	38,4
Многоузловая форма	1	3,8
Распространение в позвоночный канал	6	23
Пересечение срединной линии тела	4	15,3
Неоднородное накопление КУ	6	23
Однородное накопление КУ	20	76,9

Из Таблицы 13 видно, что после внутривенного КУ у большинства пациентов 20 (76,9%) отмечалось неоднородное накопление РКП. При количественной оценке максимальное накопление РКП было получено в венозную фазу контрастирования: с 35–45 НУ на нативных изображениях до 50–60 НУ в артериальную, 100–120 НУ в венозную и до 95–115 НУ в паренхиматозную фазы контрастирования.

В группе низкого риска при оценке локализации первичного очага НБ забрюшинного пространства была выявлена в 69,2% случаев, НБ средостения в

19,2% случаев, НБ шеи была выявлена в 11,5% случаев. Данные КТ приведены на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Диагностика области поражения по данным КТ группы низкого риска

Таким образом, при анализе КТ-семиотики было установлено, что у пациентов низкой группы для НБ преобладали опухоли с включениями кальцинатов, а также солидная однородная структура и четкие ровные контуры образования.

3.1.2. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы промежуточного риска

У пациентов промежуточной группы риска преобладала солидная структура заболевания, выявленная в 84% случаев (Таблица 14).

Из Таблицы 14 видно, что кальцинаты также присутствовали у большинства пациентов, выявленные в 73% случаев. При этом в данной группе, в отличие от пациентов группы низкого риска, преобладало неоднородное накопление РКП в толще образования.

Результаты оценки локализации НБ по данным КТ представлены на Рисунке 9.

Таблица 14 – КТ-семиотика НБ группы промежуточного риска

КТ-признак	Количество случаев	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Кальцинаты	19	73
Солидная структура	23	88,4
Кистозно-солидная структура	3	11,5
Ровные контуры	12	46,1
Неровные контуры	14	53,8
Многоузловая форма	13	50
Распространение в позвоночный канал	6	23
Пересечение срединной линии тела	9	35
Неоднородное накопление КУ	23	88,4
Однородное накопление КУ	3	11,5



Рисунок 9 – Диагностика области поражения по данным КТ группы промежуточного риска

Наиболее частой локализацией НБ группы промежуточного риска было брюшинное пространство, выявленное в 46,1% случаев, второй по частоте в группе промежуточного риска была билатеральная НБ с поражением обоих надпочечников, выявленная в 26,9% случаев. НБ надпочечника выявлена в 11,5% случаев. НБ средостения была выявлена в 7,6%. НБ шеи и малого таза были выявлены в 3,8% случаев.

3.1.3. КТ-семиотика нейробластомы у детей группы высокого риска

При анализе КТ-семиотики НБ в данной группе также преобладала солидная структура образования, выявленная в 89,1% случаев (Таблица 15).

Таблица 15 – КТ-семиотика НБ группы высокого риска

КТ-признак	Количество случаев	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Кальцинаты	26	70,2
Солидная структура	33	89,1
Кистозно-солидная структура	4	10,8
Ровные контуры	33	89,1
Неровные контуры	4	10,8
Многоузловая форма	17	45,9
Распространение в позвоночный канал	4	10,8
Пересечение срединной линии тела	11	29,7
Неоднородное накопление КУ	29	78,3
Однородное накопление КУ	8	21,6

Кальцинаты в структуре образования визуализировались в 70,2% случаев. Характер накопления КП в толще образования преобладал неоднородный, до 78,3% случаев. У 11 пациентов (29,7%) НБ пересекала срединную линию тела. У 4 пациентов (10,8%) было диагностировано распространение НБ в позвоночный канал.

Результаты оценки локализации НБ по данным КТ представлены на Рисунке 10. Из Рисунка 10 видно, что наиболее частой локализацией НБ у пациентов группы высокого риска было забрюшинное пространство, выявленное в 23 случаев (62,1%), НБ надпочечника была установлена в 18,9%, НБ средостения в 10,8% случаев, НБ шеи в 5,4%, НБ малого таза в 2,7% случаев.

Значимость КТ в диагностике семиотики НБ характеризовалась возможностью установления патогномичных критериев НБ в совокупности с клинической картиной заболевания, позволяющая успешно проводить дифференциальную диагностику с другими солидными опухолями у детей.

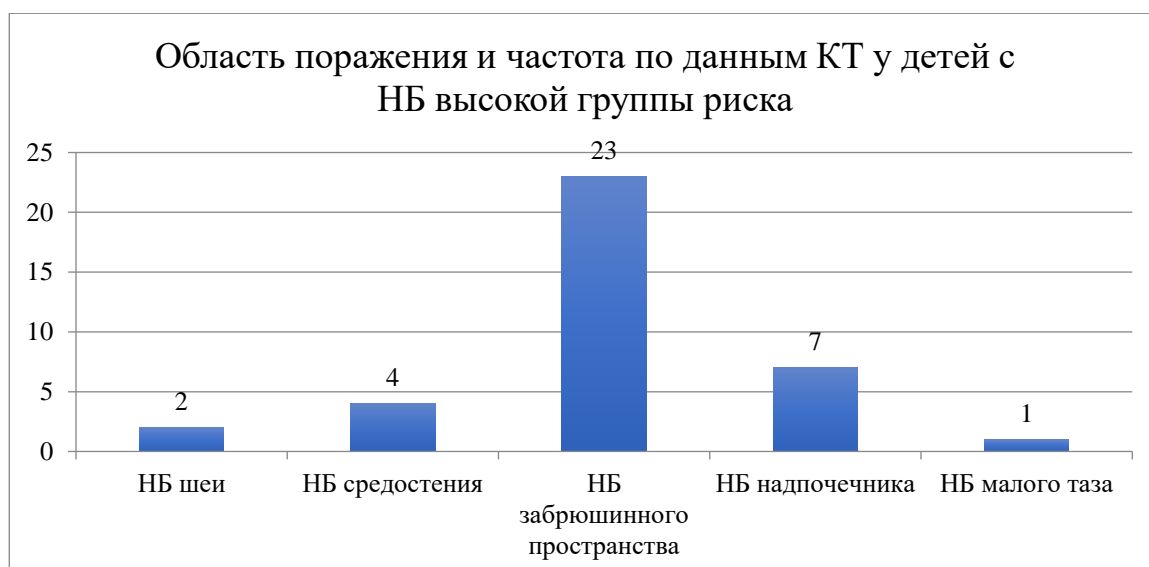


Рисунок 10 – Диагностика области поражения по данным КТ

3.2. Результаты компьютерной томографии при дооперационном стадировании

Все пациенты прошли дооперационное стадирование по системе INRGSS с учетом данных КТ и по системе INSS с учетом клинических и послеоперационных данных. Распределение пациентов по стадиям системы INSS и INRGSS представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – Распределение 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	M с факторами риска	39	44
4	42	47	M без факторов риска	5	6
4S	8	9	MS	8	9
Всего	89	100	Всего	89	100

Из Таблицы 16 видно, что по данным дооперационного стадирования преобладали пациенты стадии L2 (30 из 89 случаев), также среди пациентов с распространенной формой заболевания преобладали с положительными факторами риска IDRF (39 из 89 случаев).

3.2.1. Сравнение результатов дооперационного КТ-стадирования с хирургическим протоколом исследования

На этапе дооперационного стадирования у пациентов с НБ было осуществлено сравнение данных КТ с КУ с данными хирургических протоколов и результатов биопсии. Для верификации и сравнения данных были проанализированы данные 78 протоколов операций, так как 11 пациентам хирургическое лечение не проводили в связи с выявленными по данным КТ факторам риска и наличием высоких рисков интраоперационных осложнений.

При прямом сравнении результатов дооперационных данных полностью совпали данные 75 пациентов (96%) из 78. В остальных 3 случаях (4%) по результатам КТ были установлены факторы риска, которые не были подтверждены данными интраоперационной ревизии. Случаи, когда стадия опухолевого процесса при предоперационном стадировании по результатам КТ была завышена до L2, а по результатам интраоперационной ревизии установлена стадия L1, были расценены как ложноположительные результаты КТ. Ложноотрицательных результатов в исследовании не было. Распределение результатов КТ-исследования представлено на Рисунке 11.

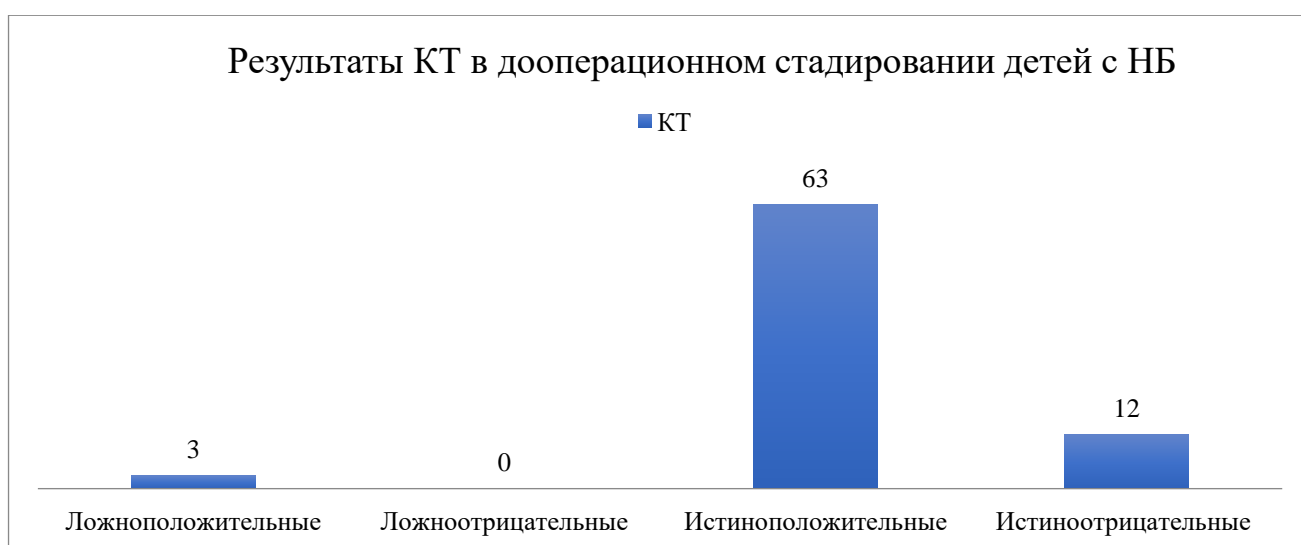


Рисунок 11 – Результаты данных КТ

Таким образом, количество истинно положительных результатов по КТ составило 63 случая (80,7%), истинно отрицательных – 12 (15,3%), ложноположительных случая – 3 (3,8%).

3.2.2. Анализ случаев ложноположительной диагностики КТ при дооперационном стадировании

Из 78 пациентов с НБ с выявленными факторами риска IDRF при проведении первичного обследования в 3 случаях выявленные изменения не были расценены как факторы риска, влияющие на стадию заболевания по системе INRGSS. Из них 2 случая были связаны с гипердиагностикой фактора риска F.4 – инвазия опухолью одной или обеих почечных ножек, что может быть связано с более низкими диагностическими критериями данного фактора риска. Так как в отличие от других сосудистых факторов риска, для диагностики данного фактора не требуется визуализации вовлечения сосудов почечной ножки как минимум на 50% от их диаметра, а достаточно нахождения НБ в прямом контакте с сосудом. При этом в классификации INRGSS Международной группы по изучению НБ на данный момент отсутствует определение четких критериев прямого контакта и расстояния между опухолью и сосудом, необходимого для диагностики данного фактора. Один случай расхождения был связан с фактором риска F.3 – вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии, когда массивное образование оттесняло чревный ствол и по КТ было диагностировано вовлечение более 50% диаметра артерии, тем не менее при проведении хирургической операции хирургами было отмечено расположение сосуда по контуру НБ без ее вовлечения.

При анализе показателей диагностической значимости КТ в дооперационном стадировании были оценены пациенты, прошедшие хирургический этап лечения (всего 78 случаев вне зависимости от объема операции, радикальная или нерадикальная). Пациенты, получившие только консервативное лечение, не учитывались в данных расчетах. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа – положительные факторы риска (соответствовали стадиям L2 и M с

факторами риска), 2 – группа отрицательные факторы риска (соответствовали стадиям L1 и M без факторов риска). Данные каждого из этих пациентов были соотнесены с данными хирургических протоколов о наличие или отсутствии факторов риска IDRf. Интраоперационные данные были использованы в качестве референтного метода в оценке чувствительности и специфичности метода КТ с КУ (Таблица 17).

Таблица 17 – 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

Из Таблицы 17 следует, что общая специфичность КТ в диагностике факторов риска составила $Sp=15/(15+3) \times 100\%=83\%$. Общая чувствительность КТ в диагностике факторов риска составила $Se=63/(63+0) \times 100\%=100\%$. Прогностичность метода КТ для положительных и отрицательных результатов составила:

$$+PV=63/(63+0) \times 100\% = 100\%$$

$$-PV=15/(15+3) \times 100\% = 83\%$$

Точность метода КТ составила: $(63+12)/(63+12+3+0) \times 100\% = 96,1\%$.

3.3. Результаты КТ-диагностики факторов риска IDRf у детей с нейробластомой

Всем 89 пациентам провели КТ с КУ для определения наличия факторов риска. Контроль полученных результатов также осуществлялся на основании данных хирургических протоколов 78 пациентов. Всего было проанализировано 25 факторов риска из 28 возможных. Ни у одного пациента не были выявлены факторы риска: Н.6 – инфильтрация брыжейки, Е.1 – вовлечение аорты/нижней

полы вены на уровне торакоабдоминального перехода и фактор риска С.3 – компрессия трахеи. Всего у 89 пациентов было выявлено 222 фактора риска при первичном КТ-обследовании (Рисунок 12).

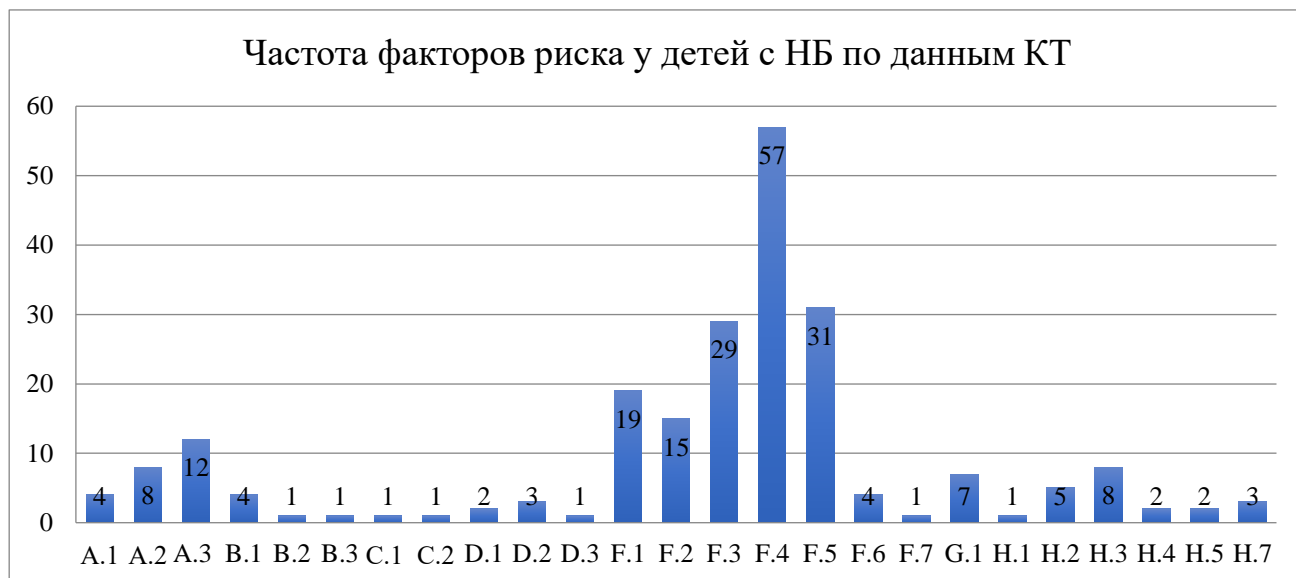


Рисунок 12 – Частота факторов риска IDRF у детей с НБ

Из Рисунка 12 следует, что наиболее частыми факторам риска IDRF во всех группах пациентов были факторы группы F – НБ, расположенная в брюшной полости и полости малого таза. Самым часто выявляемым был фактор риска F.4, диагностированный в 64% случаев, что может быть обусловлено как наиболее частым расположением НБ в забрюшинном пространстве, так и более низким диагностическим критерием данного фактора по отношению к другим. Фактор риска F.5 «Вовлечение брюшной аорты и/или нижней полой вены» и F.3 «Вовлечение чревного ствола или верхней брыжеечной артерии» встречались с практически одинаковой частотой в 34,8% и 32,5% случаев соответственно.

Из факторов риска группы А – распространение опухоли на смежные анатомические области, наиболее частым был А.3 «Распространение на область брюшной полости и полость малого таза», диагностированный в 13,4%, менее часто встречались факторы риска А.1 «Распространение на область шеи и средостения» и А.2 «Распространение на область средостения и брюшную полость», диагностированные в 4,4% и 8,9% случаев соответственно (Рисунок 13).

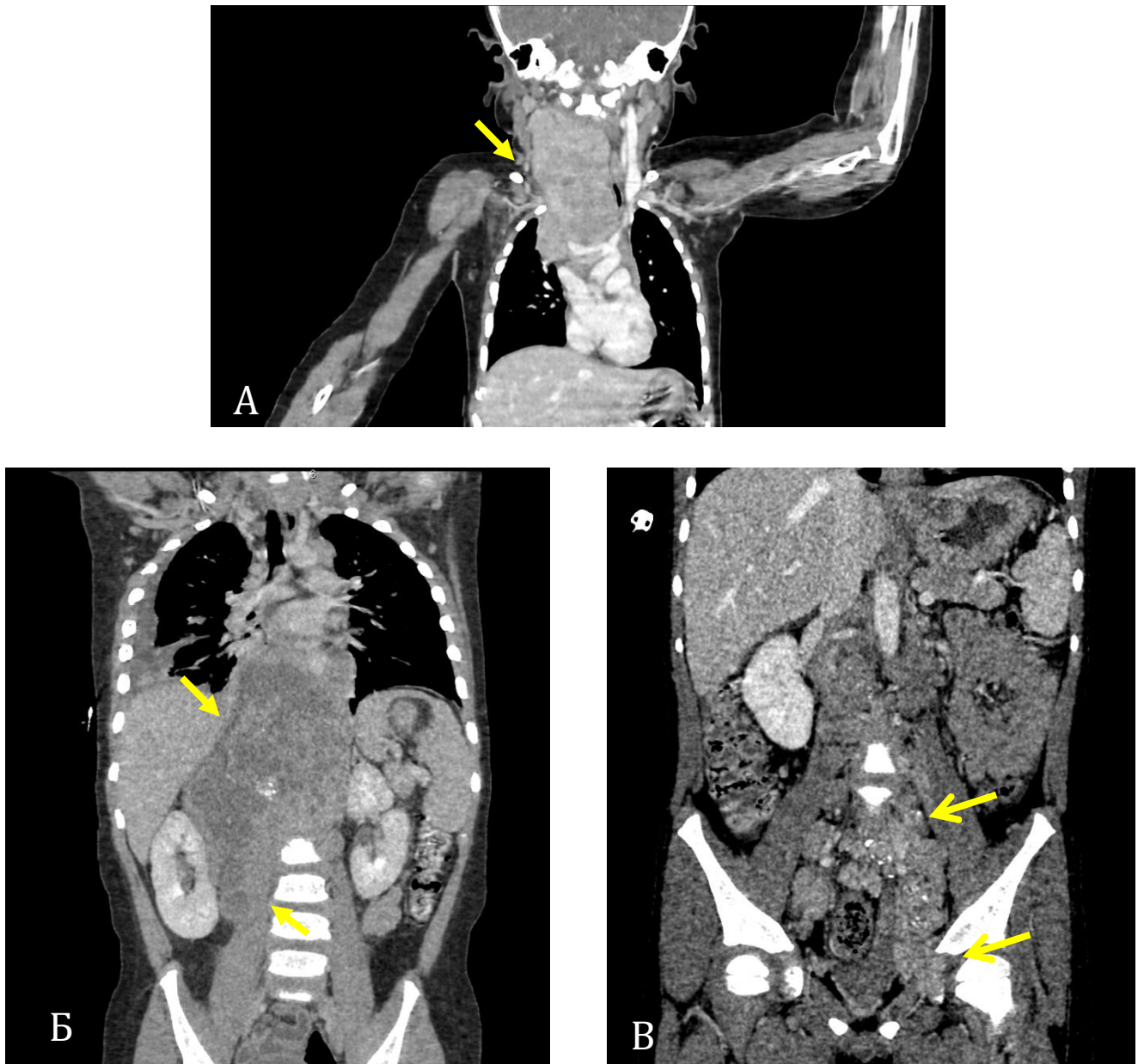


Рисунок 13 – Факторы риска группы А. А: А.1 «Распространение НБ на область шеи и грудной клетки». Б: А.2 «Распространение НБ на область грудной клетки и брюшной полости». В: А.3 «Распространение НБ на область брюшной полости и полости малого таза»

Рисунок 13 иллюстрирует данные пациентов с наличием массивных образований, распространяющихся на смежные анатомические области.

Факторы риска группы В и D встречались менее часто по сравнению с факторами риска других групп. Наиболее частым из группы D был фактор риска D.2 «Компрессия трахеи и/или главного бронха, характеризующийся сужением просвета трахеи или главного бронха», диагностированный в 2,2% случаев. Наиболее частым в группе В был фактор риска В.1 «Вовлечение внутренней

яремной вены и/или внутренней сонной артерии», диагностированный в 4,5% случаев (Рисунок 14).

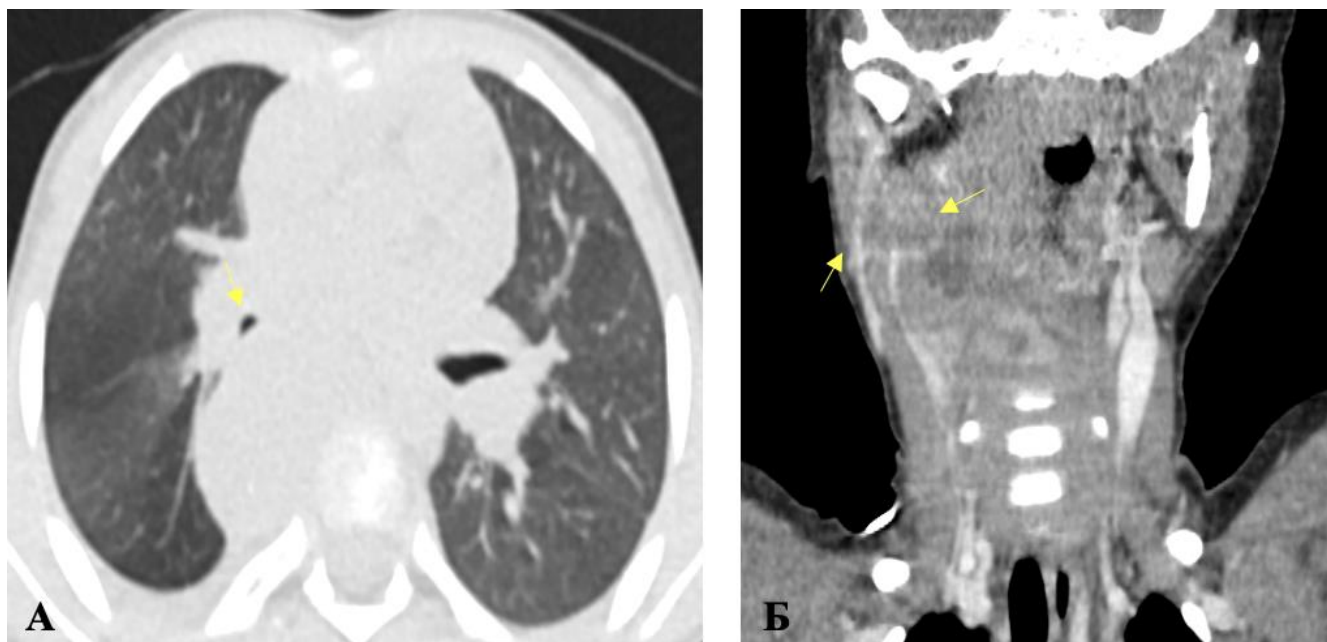


Рисунок 14 – Факторы риска группы В и D. А: фактор риска IDRФ D.2 «Компрессия трахеи и/или главных бронхов». Б: фактор риска IDRФ В.1 «Вовлечение внутренней яремной вены и/или внутренней сонной артерии»

Фактор риска D.2 «Компрессия трахеи и/или главного бронха» характеризовался сужением просвета трахеи или главного бронха более чем на $\frac{1}{2}$ просвета. При охвате сосуда более чем на 50% фактор риска В.1 считался положительным.

Как было сказано выше, наиболее частыми факторами риска IDRФ были группы F, ассоциированные с НБ, расположенной в области брюшной полости и полости малого таза. На Рисунке 15 представлены случаи НБ, расположенной в забрюшинном пространстве или полости таза.

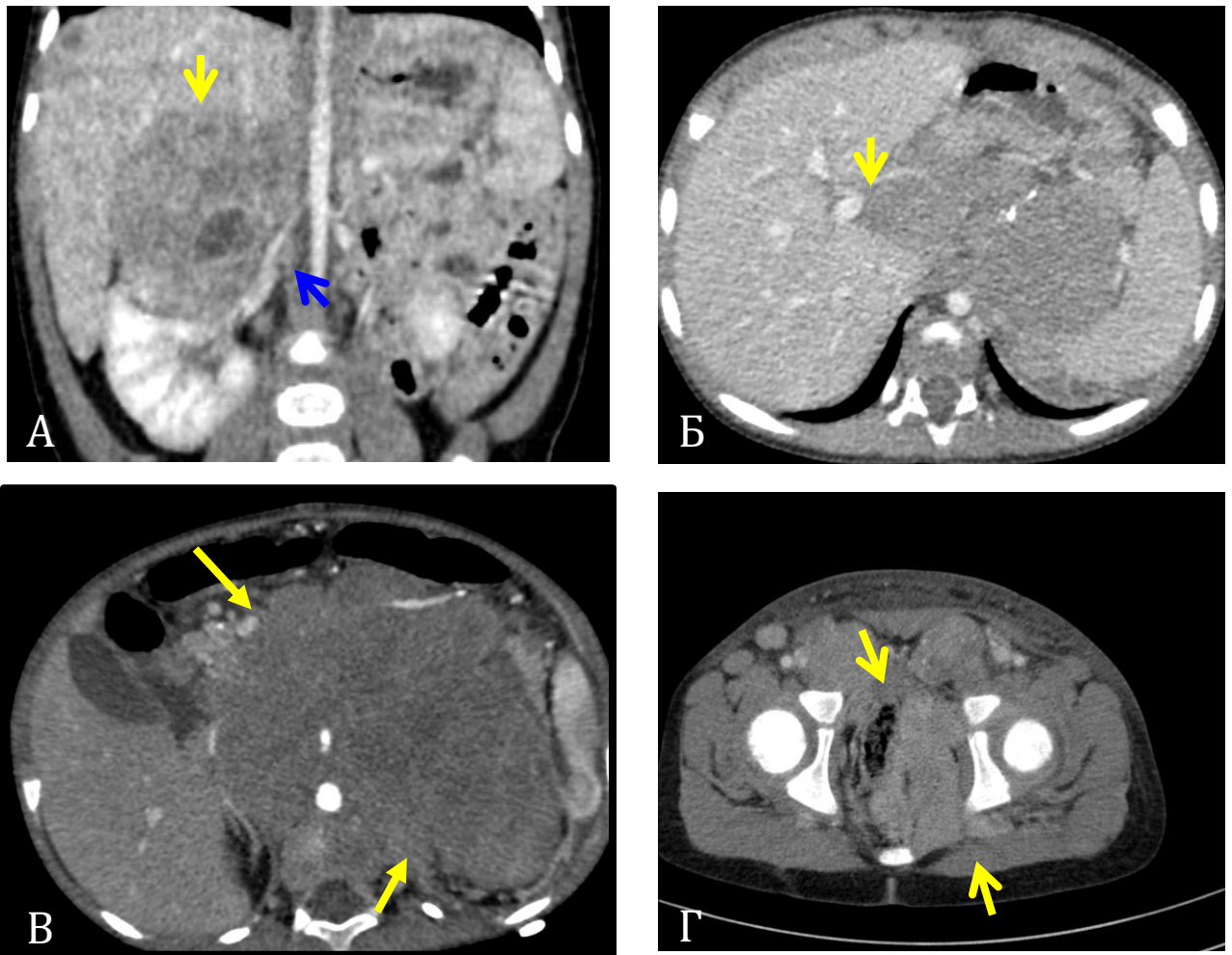


Рисунок 15 – Факторы риска группы F. А: F.4 «Инвазия почечной ножки»;
 Б – F.1 «Распространение НБ в ворота печени». В: F.5 «Вовлечение брюшной аорты», F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии».
 Г: F.6 «Опухоль малого таза, пересекающая седалищную вырезку»

В случае распространения образования в позвоночный канал положительным фактором риска считается его перекрытие более, чем на 1/3 (Рисунок 16).

Из Рисунка 16А видно, что НБ заднего средостения справа распространяется в позвоночный канал с тотальным его перекрытием. На Рисунке 16Б НБ распространяется в крестцовый канала, что не считается положительным фактором риска IDRF.

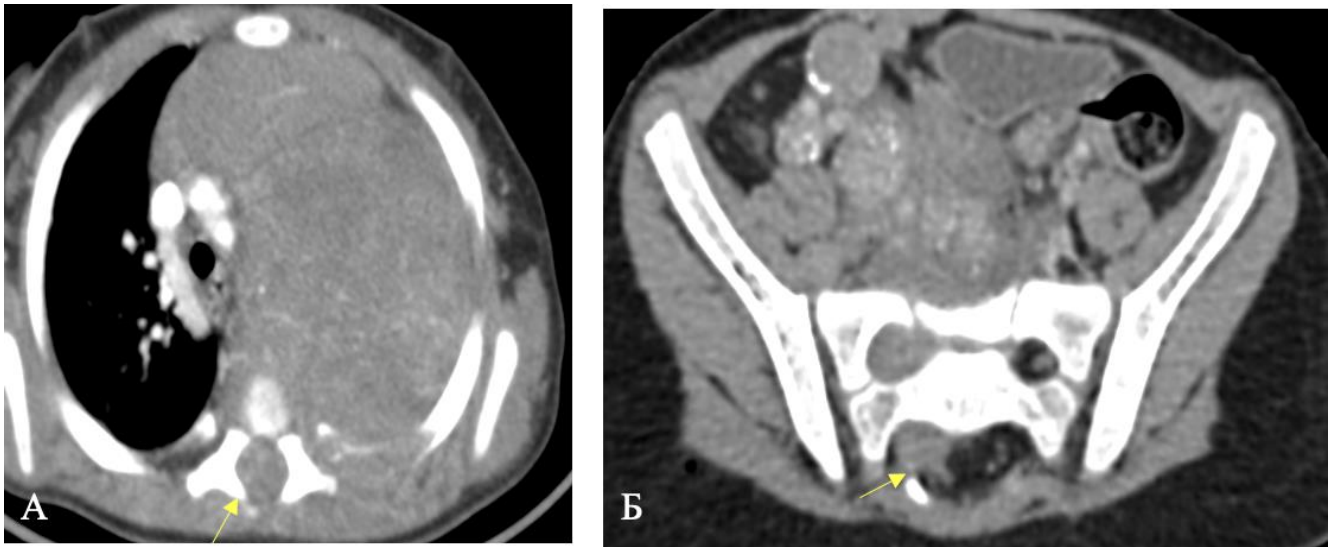


Рисунок 16 – Распространение НБ в позвоночный канал. А: фактор риска IDRF G.1. Б: фактор риска G.1 отсутствует

В отличие от артерий, в случае если НБ вовлекает венозный сосуд, положительным фактором риска считается только если на венозной фазе контрастирования в просвете сосуда отсутствует визуализация контрастного препарата. Пример отсутствия фактора риска продемонстрирован на Рисунке 17.

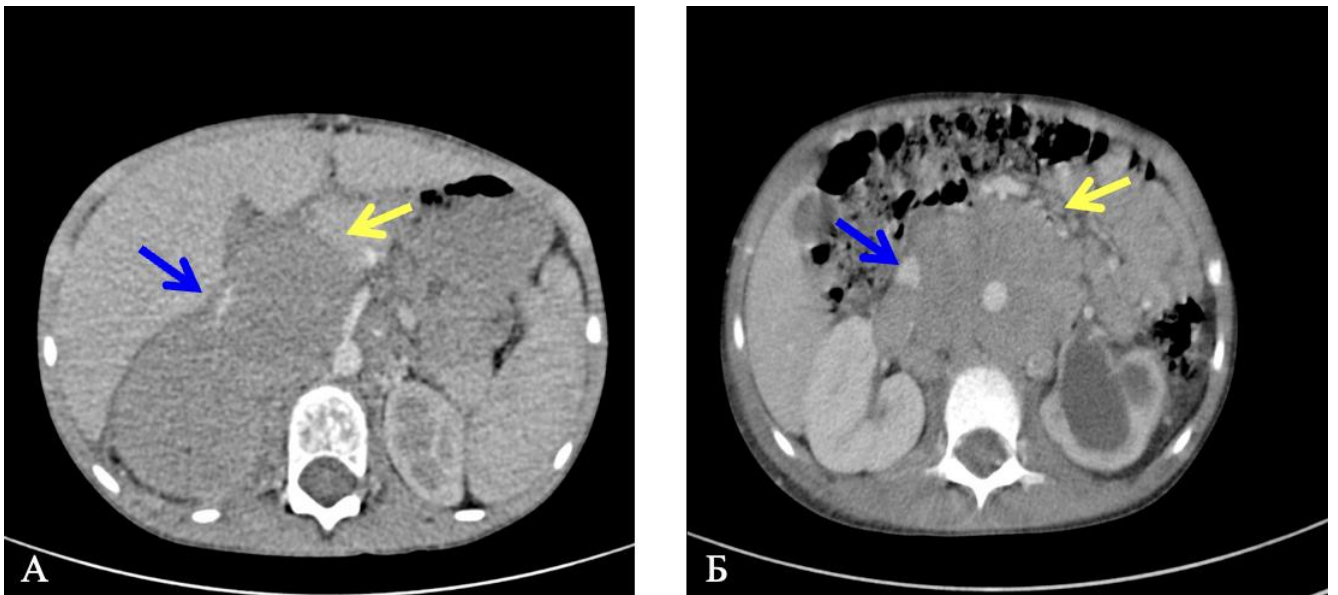


Рисунок 17 – Оценка факторов риска IDRF в венозных сосудах. А: нитевидный просвет НПВ, виден контрастный препарат, фактор риска отсутствует. Б: НБ окружает НПВ более чем на 50%, однако в просвете виден контрастный препарат, фактор риска отсутствует

Стенка венозного сосуда является более эластичной, чем артериального, и поэтому чаще всего нейробластома компримирует сосуд. В отличие от нефробластомы, нами не были диагностированы случаи прорастания просвета венозного сосуда нейробластомой или наличие опухолевых масс в просвете НПВ.

Значимостью КТ с КУ в диагностике факторов риска IDRF являлась возможность определения степени вовлечения магистральных сосудов нейробластомой, определения распространения образования на несколько анатомических областей, диагностики пациентов без факторов риска IDRF.

3.3.1. Диагностическая значимость компьютерной томографии в диагностике факторов риска IDRF у детей с нейробластомой

Диагностика факторов риска IDRF области шеи. Из всех пациентов с НБ, расположенных в области шеи (n=6), факторы риска были выявлены в 6 случаях, 4 случая фактор риска В.1 «Охват опухолью каротидной и/или позвоночной артерии и/или внутренней яремной вены» и по одному случаю факторы риска В.2. У пациентов по данным КТ были получены 2 ЛО результата гиподиагностики фактора риска В.1. Чувствительность методики КТ для диагностики фактора риска В.1 составила $6/(6+2) \times 100\% = 75\%$. Специфичность с учетом отсутствия ИО не могла быть установлена. Точность $(6) / (6+2) \times 100\% = 75\%$. Прогностичность положительного результата $6/(6+2) \times 100\% = 75\%$. Чувствительность и специфичность КТ для других факторов риска с учетом отсутствия ЛО результатов составила 100% (Рисунок 18).

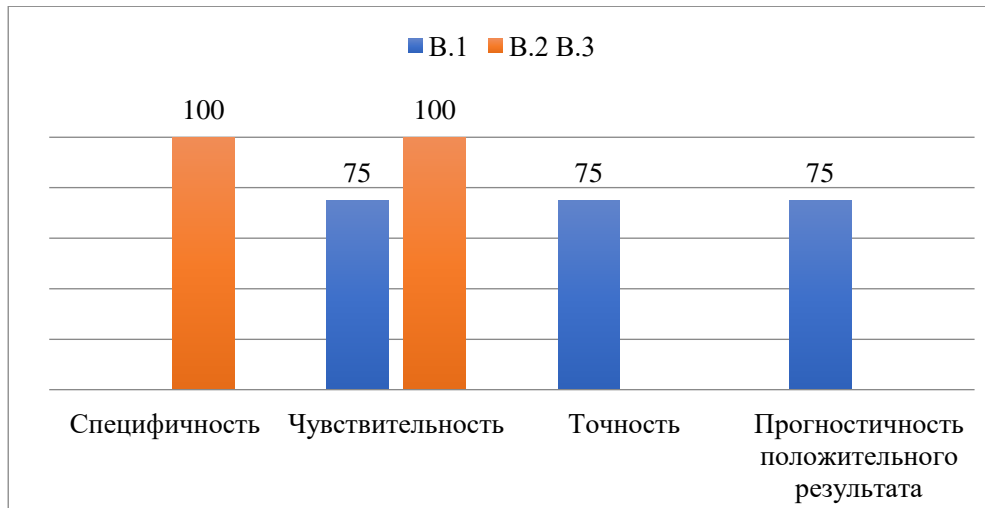


Рисунок 18 – Чувствительность, специфичность и точность методики КТ в определении факторов риска у детей с НБ области шеи

Диагностика факторов риска грудной полости. Из всех НБ, расположенных в грудной клетке (n=11), не было выявлено ни одного ЛО или ЛП результатов в отношении факторов риска, таким образом чувствительность и специфичность КТ-методики составила 100% и 100% соответственно.

Диагностика факторов риска брюшной полости и малого таза. Из всех пациентов с НБ, расположенных в брюшной полости (n=70), фактор риска F.4 «Инвазия почечной ножки» был выявлен в 57 (81,4%) случаях, в 13 случаях фактор риска выявлен не был. У пациентов по данным КТ были получены 4 ЛП результата. Чувствительность методики КТ для диагностики фактора риска F.4 составила $53/(53+0) \times 100\% = 100\%$. Специфичность составила $13/(13+4) \times 100\% = 76,5\%$. Точность $(53+13) / (53+13+4) \times 100\% = 94,2\%$. Прогностичность отрицательного результата $53/(53+0) \times 100\% = 100\%$. Прогностичность положительного результата $13/(13+4) \times 100\% = 76,5\%$. Чувствительность и специфичность КТ для других факторов риска с учетом отсутствия ЛО результатов составила 100% (Рисунок 19).

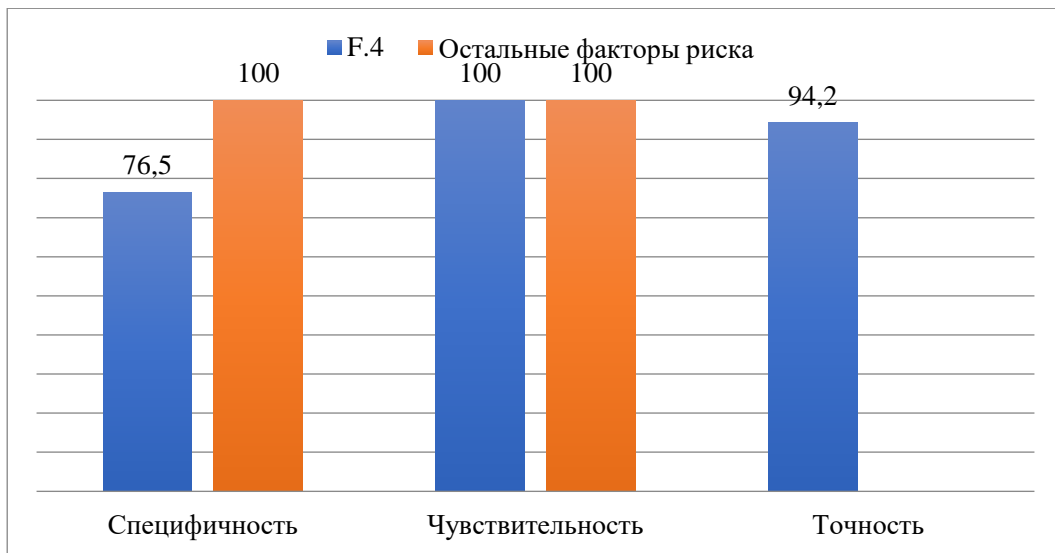


Рисунок 19 – Чувствительность, специфичность и точность методики КТ в определении факторов риска у детей с НБ брюшной полости и малого таза

Диагностика фактора риска G.1. Фактор риска G.1 считается положительным, если опухоль распространяется в позвоночный канал более чем на 1/3 его просвета. В нашей выборке пациентов он был диагностирован в 7 случаях (7,8%). В большинстве случаев при выявлении данного фактора риска пациентам изначально проводят ПХТ с целью уменьшения объема образования и уменьшения или полного исчезновения опухолевых масс из просвета позвоночного канала. Поэтому КТ-данные таких пациентов невозможно было соотнести с данными хирургических протоколов. Тем не менее, все пациенты с подозрением на поражение более одной трети спинномозгового канала проходят также МРТ-исследование с КУ. Для анализа результатов КТ было проведено сравнение данных пациентов с протоколами МРТ-исследований. Ошибочных результатов по данным КТ с КУ выявлено не было.

3.4. Результаты динамического наблюдения пациентов по данным компьютерной томографии

3.4.1. Динамика факторов риска IDRF в группе низкого риска

В группе низкого риска наиболее частыми факторами риска при первичном обследовании были: F.4 «Контакт опухоли со структурами почечной ножки», диагностированный в 46% случаев, и F.1 «Инфильтрация ворот печени», диагностированный в 27% случаев. Затем по частоте выявления следовали: F.5 «Вовлечение брюшной аорты/нижней полой вены» (23%) и «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии» (19%). Факторы риска A.1 «Распространение образования на область шеи и грудной клетки» и фактор риска G.1 «Поражение более 1/3 позвоночного канала» были выявлены в 15% случаев. Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки (фактор риска F.2) был выявлен в 11% случаев. Фактор риска D.2 «Компрессия трахеи» был выявлен в 8% случаев. Все остальные факторы риска, указанные ниже на гистограмме, были выявлены в 4% случаев. Данные анализа изменения количества факторов риска IDRF в процессе лечения представлены на Рисунке 20.

Из Рисунка 20 видно, что фактор риска F.4 «Инвазия почечной ножки» сократился с 12 до 2 случаев в процессе неoadьювантной ПХТ. Факторы риска F.5 «Вовлечение брюшной аорты» и F.1 «Распространение в ворота печени» сократились с 6 и 7 случаев до 2 случаев. Полностью исчезли такие факторы риска, как A.1 «Распространение на шею и область грудной полости», A.3 «НБ с локализацией в брюшной полости и полости малого таза», B.1 «Опухоль, охватывающая каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену», B.2 «Распространение на основание черепа», C.2 «Вовлечение подключичных сосудов», D.2 «Компрессия трахеи и/или главных бронхов», H.1 «Инфильтрация диафрагмы», G.1 «Распространение в позвоночный канал более, чем на 1/3». Не было отмечено динамики фактора риска C.1 «Вовлечение плечевого сплетения».

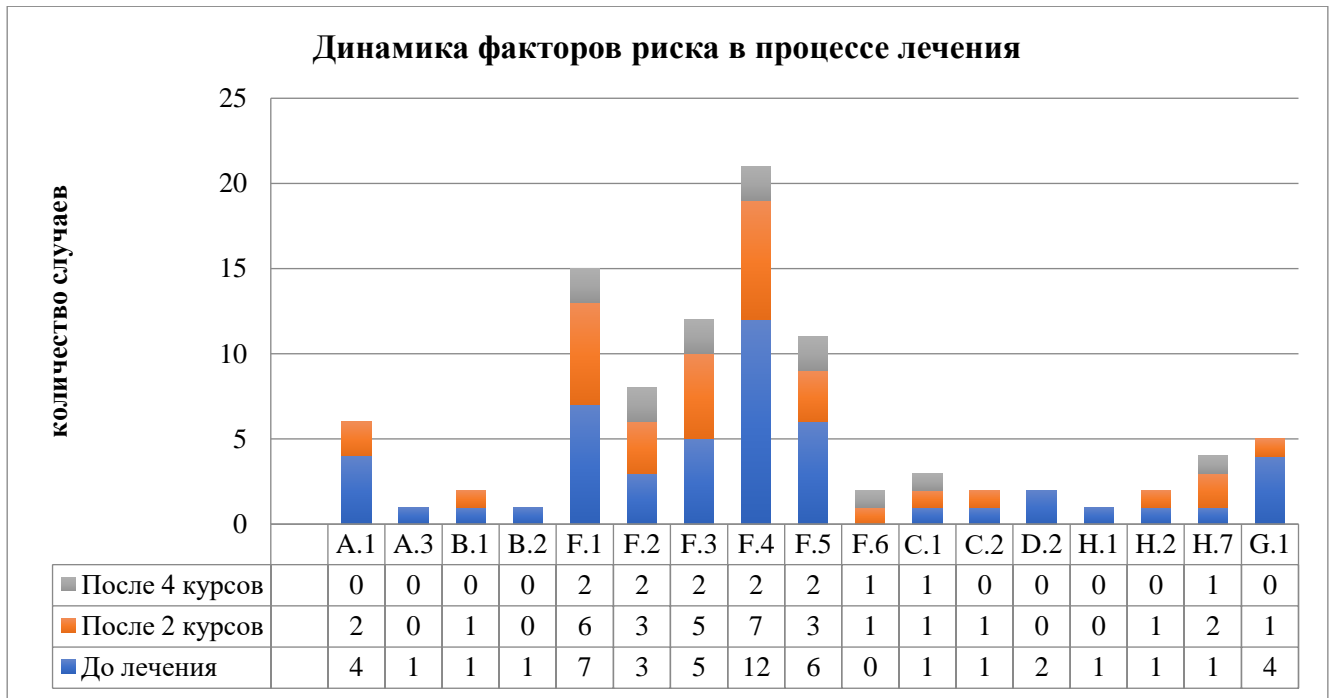


Рисунок 20 – Динамика факторов риска в процессе неoadьювантной ПХТ

3.4.2. Динамика факторов риска IDRF в группе промежуточного риска

У 24 (92%) пациентов группы промежуточного риска диагностировали факторы риска при проведении КТ с КУ. Всего у пациентов группы промежуточного риска при первичном КТ-обследовании было выявлено 70 факторов риска.

Наиболее частым фактором риска в группе промежуточного риска был фактор F.4 «Контакт опухоли с почечной ножкой», выявленный в 69% случаев. Вторым по частоте выявления при первичном исследовании был фактор риска F.5 «Вовлечение брюшного отдела аорты и/или нижней полой вены», диагностированный в 54% случаев. F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии» и F.1 «Распространение в ворота печени» следовали следующими по частоте. Типы и частота выявленных факторов риска при первичном дооперационном исследовании и их динамике в процессе неoadьювантного лечения представлены на Рисунке 21.

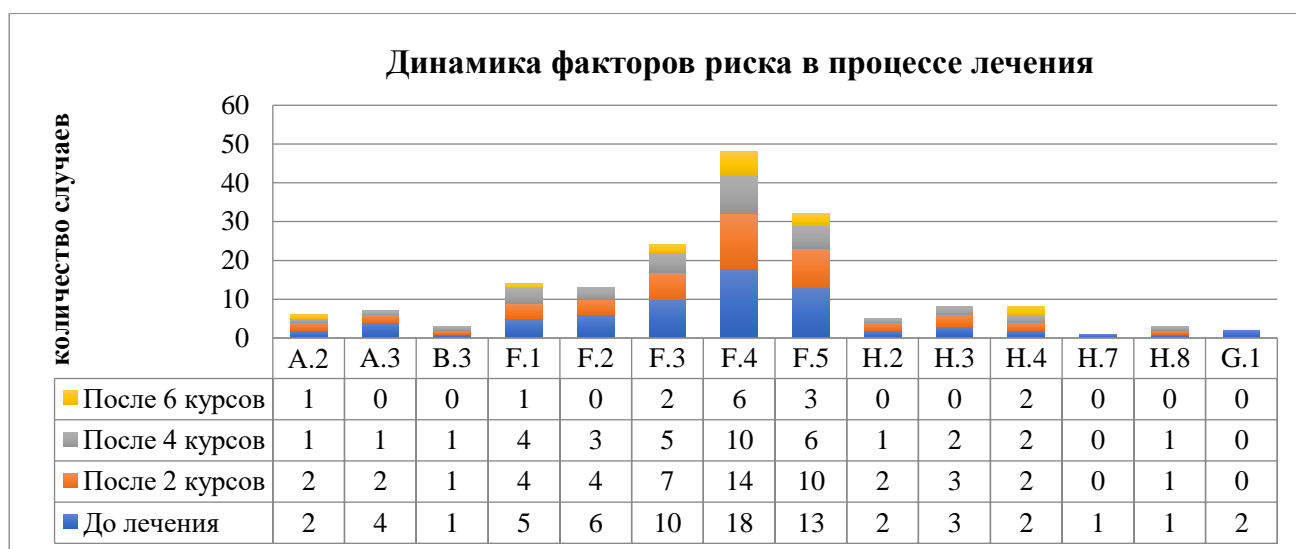


Рисунок 21 – Динамика факторов риска группы промежуточного риска

Из Рисунка 21 следует, что из 19 пациентов, получивших неоадьювантную ПХТ, после двух курсов у 14 не было отмечено динамики факторов риска, у 3 пациентов отмечено уменьшение на один фактор риска и у двух пациентов отмечено нивелирование всех факторов риска. После 4 курсов у одного пациента было отмечено полное исчезновение факторов риска, у одного пациента уменьшение факторов риска на один. После 6 курсов неоадьювантной ПХТ ни в одном случае не было отмечено динамики факторов риска. Результаты статистического анализа динамики изменений факторов риска в процессе неоадьювантной ПХТ представлены на Рисунке 22.

Пациенты были распределены на две подгруппы: пациенты, получившие 4 курса неоадьювантной ПХТ и пациенты, получившие 6 курсов неоадьювантной ПХТ. Также в каждую группу входил показатель факторов риска у пациентов до лечения. Все выборки имели ненормальный характер распределения данных, и статистически значимой разницы в параметрах данных по критериям Уилкинсона не было выявлено.

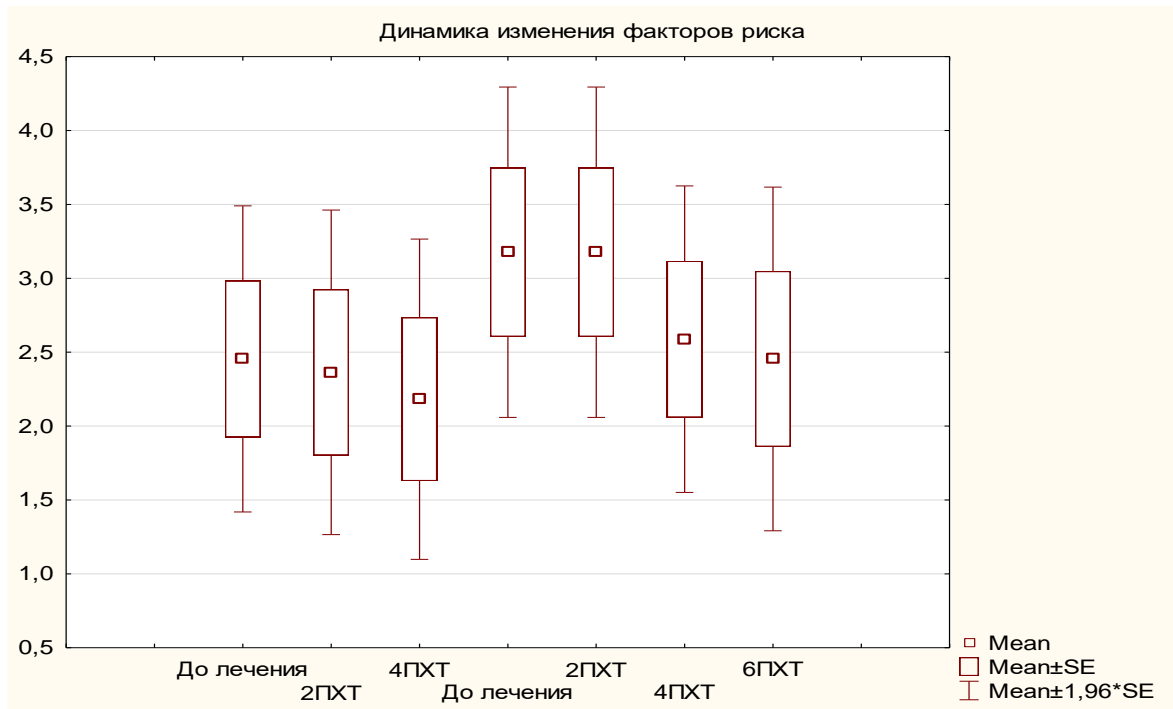


Рисунок 22 – Динамика факторов риска IDRF в процессе неoadъювантной ПХТ пациентов промежуточной группы риска

3.4.3. Динамика факторов риска IDRF в группе высокого риска

У 33 пациентов из 37 (93%) при первичном обследовании были выявлены факторы риска. Наиболее частым фактором риска в группе высокого риска был фактор F.4 «Контакт опухоли с почечной ножкой», выявленный в 73% случаев. Следующим по частоте был фактор F.3 «Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии», выявленный в 38% случаев. В общем количестве после первичного обследования у 33 пациентов было выявлено 93 фактора риска. Тип, частота и динамика, выявленных факторов риска представлены на Рисунке 23.

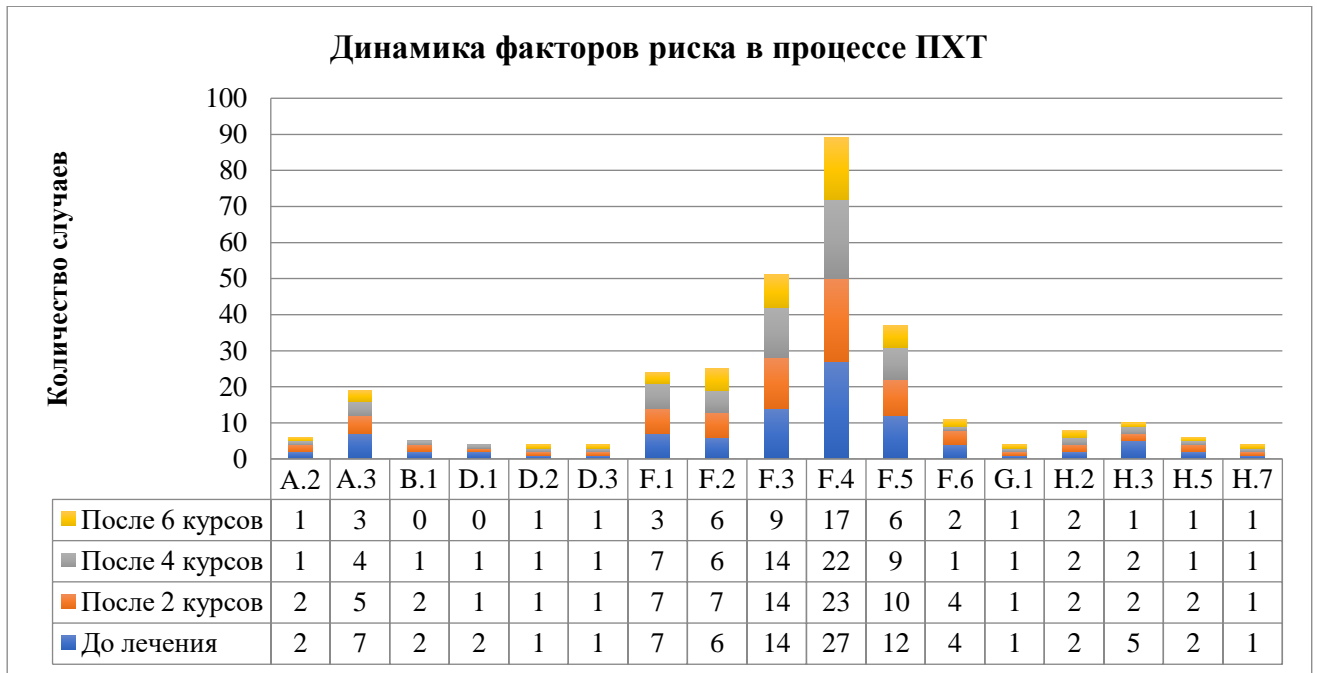


Рисунок 23 – Динамика факторов риска в процессе неoadьювантной ПХТ

Наиболее частым фактором риска у пациентов была инвазия почечной ножки (фактор риска F.4), выявленный в 27 случаях до лечения, в процессе ПХТ этот фактор риска также сокращался чаще других, сокращение составило с 27 до 17 случаев. Также сократился на 50% фактор риска F.5 «Вовлечение брюшной аорты» с 12 до 6 случаев. Было отмечено полное исчезновение факторов риска: B.1 «Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену» и фактор риска D.1 «Вовлечение аорты и/или ее крупных ветвей на уровне грудной клетки».

Не было зафиксировано никаких изменений таких факторов риска, как D.2 «Компрессия главных бронхов и трахеи», D.3 «НБ, инфильтрирующая реберно-диафрагмальный угол на уровне Th9–Th12 позвонков», G.1 «Распространение и перекрытие позвоночного канала более, чем на 1/3» и фактора риска H.2 «Инфильтрация диафрагмы».

Результаты статистического анализа динамики изменений факторов риска в процессе лечения представлены на Рисунке 24.

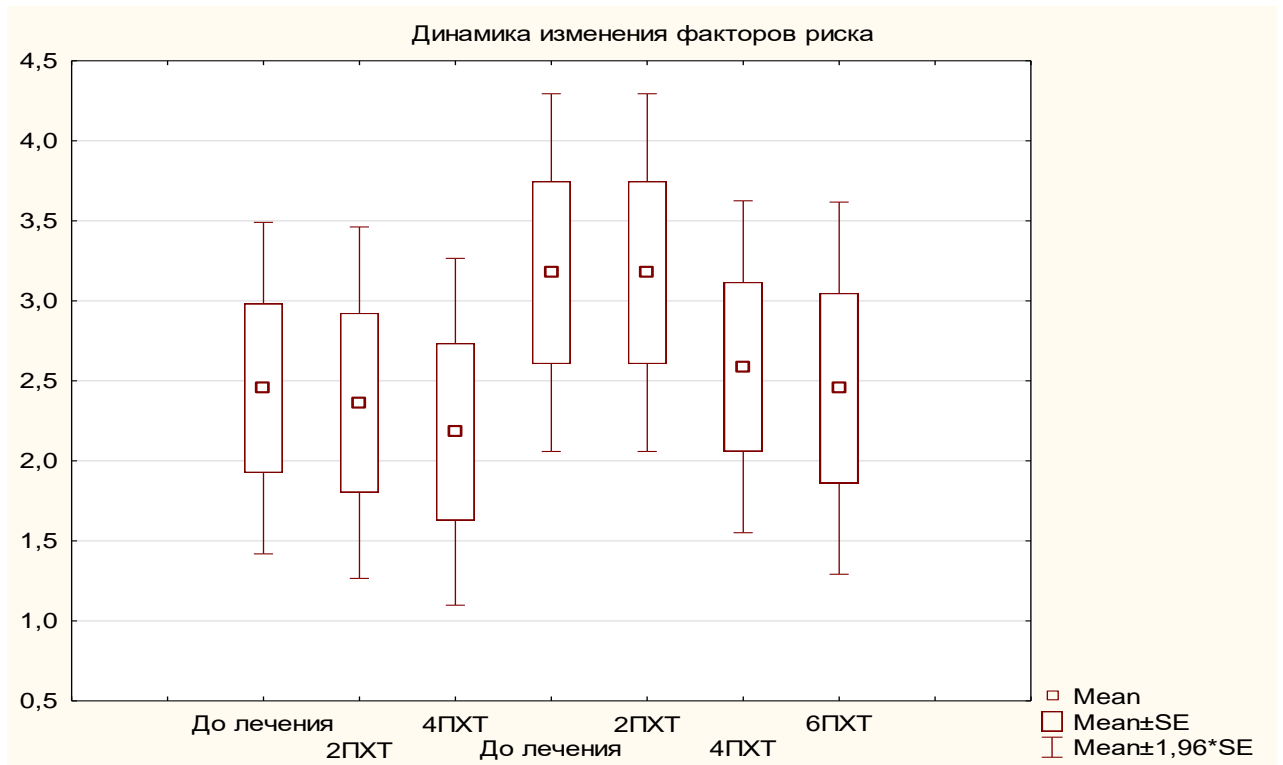


Рисунок 24 – Результаты сравнительного статистического анализа изменений количества факторов риска IDRF в зависимости от количества курсов неoadьювантной ПХТ

Пациенты были распределены на две подгруппы: пациенты, получившие 4 курса неoadьювантной ПХТ, и пациенты, получившие 6 курсов неoadьювантной ПХТ. Также в каждую группу входил показатель факторов риска у пациентов до лечения. Все выборки имели ненормальный характер распределения данных, и статистически значимой разницы в параметрах данных по критериям Уилкинсона не было выявлено.

3.5. Анализ результатов оценки эффективности неoadьювантного лечения по данным компьютерной томографии у детей с нейробластомой

Оценка ответа НБ на неoadьювантную терапию проводилась после 2, 4 и 6 циклов неoadьювантной ПХТ. Сроки обследования пациентов определялись лечащим врачом в рамках немецкого протокола лечения NB-2004 и соответствующей группы риска пациента. Пациенты, которые прошли хирургическое лечение сразу после первичного КТ-обследования и стадирования,

были исключены из анализа эффективности неоадьювантной терапии. Таким образом, для оценки эффективности проведенного лечения в исследуемую выборку вошло 68 наблюдений. На данный момент не существует четких рекомендаций и консенсуса международного сообщества о количестве необходимых курсов неоадьювантного лечения. Основная тактика лечения прогностически благоприятных форм заболевания направлена на деэскалацию цитотоксической терапии с целью снижения отдаленных эффектов ПХТ. Поэтому одной из задач исследования было проанализировать динамику сокращения объема первичного очага в процессе лечения. Оценка степени изменений по данным КТ с КУ для каждого пациента рассматривается на междисциплинарном консилиуме и решение о прекращении и проведении хирургического лечения или о продолжении последующих курсов неоадьювантной терапии принимается индивидуально в каждом случае.

3.5.1. Оценка эффективности неоадьювантной ПХТ у пациентов низкой группы риска

В данной группе выборка пациентов составила 15 наблюдений, остальные пациенты либо сразу прошли хирургическое лечение, либо оставались под динамическим наблюдением без какого-либо лечения. В данной группе пациентов не было ни одного случая, прошедшего 6 курсов ПХТ.

Наибольшее уменьшение объема НБ было диагностировано по данным КТ после двух курсов неоадьювантной ПХТ (Рисунок 25).

Учитывая небольшое количество пациентов группы наблюдения, получавших несколько курсов ПХТ, статистический анализ динамики объема опухоли на неоадьювантной терапии не проводился.

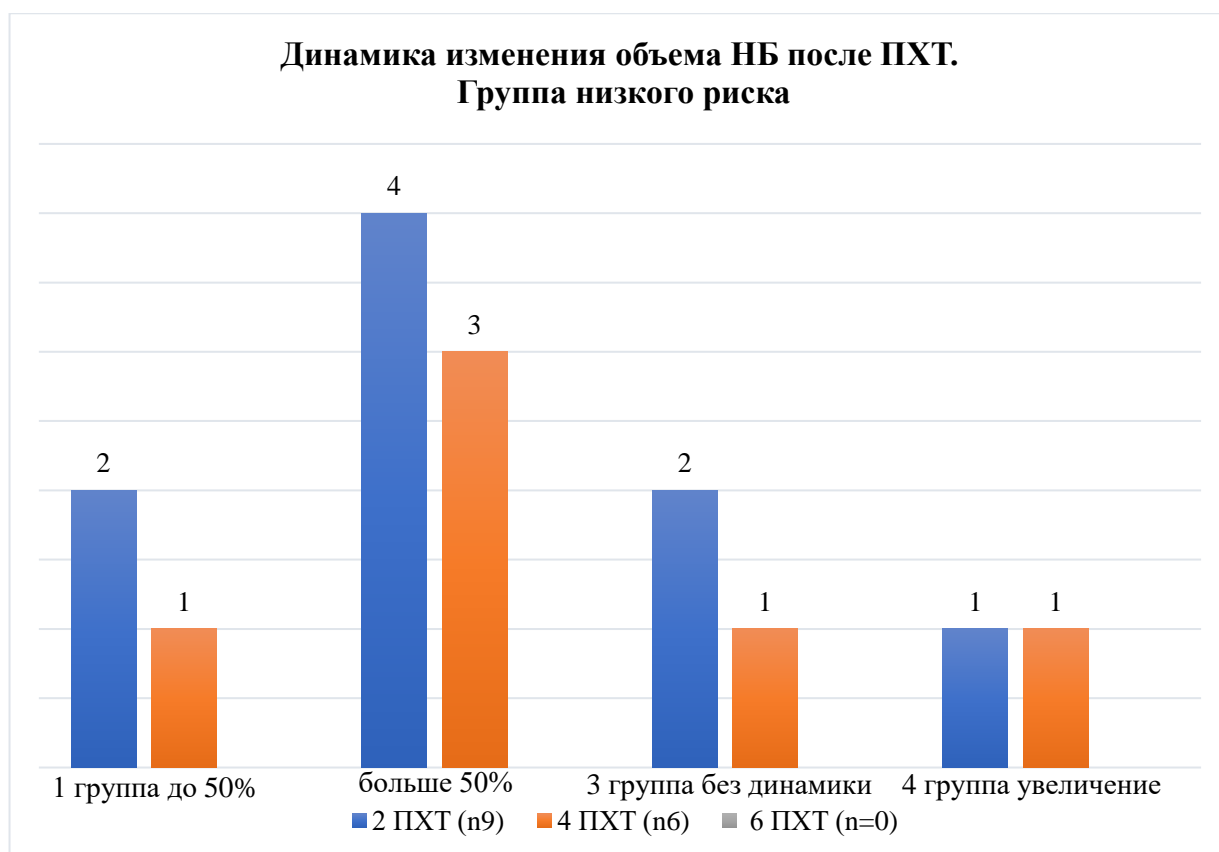


Рисунок 25 – Динамика объема образования в процессе неoadьювантного лечения

3.5.2. Оценка эффективности неoadьювантной ПХТ у пациентов промежуточной группы риска

При анализе эффективности неoadьювантной терапии и оценке сокращения объема первичного очага наибольшее сокращение объема было зафиксировано после двух курсов неoadьювантной ПХТ (Рисунок 26).

Рисунок 26 показывает, что из 26 пациентов 19 пациентам провели два курса неoadьювантной ПХТ. После двух курсов по данным МСКТ у двух пациентов было зафиксировано уменьшение объема до 50%, у 16 уменьшение больше, чем на 50%, и у одного пациента объем опухоли остался без изменений. 19 пациентов получили следующие два курса неoadьювантной ПХТ. После чего все прошли КТ-исследование, на котором у одного пациента изменения объема составили до 50%, у 14 пациентов более чем на 50% и у 4 пациентов объем образования остался без динамики. 9 пациентов прошли еще два курса неoadьювантной ПХТ, из которых у

8 объем опухоли уменьшился более чем на 50%, у одного пациента было отмечено увеличение размеров образования.

Результаты статистического анализа динамики изменений объема НБ в процессе неoadъювантной ПХТ представлены на Рисунке 27.

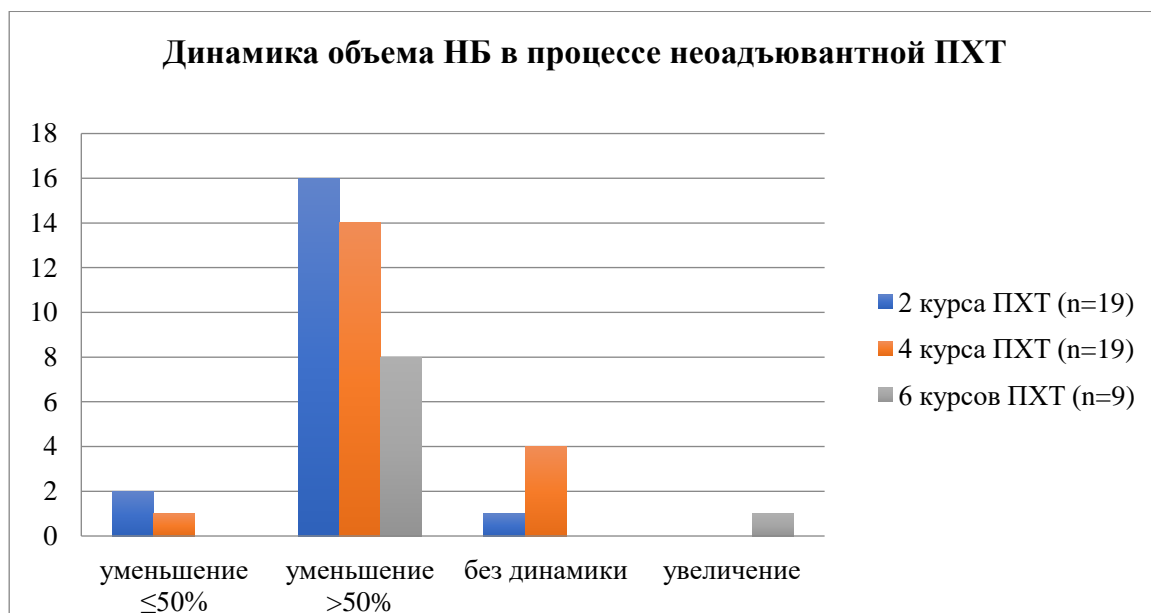


Рисунок 26 – Динамика объема опухоли в процессе неoadъювантного лечения пациентов промежуточной группы риска

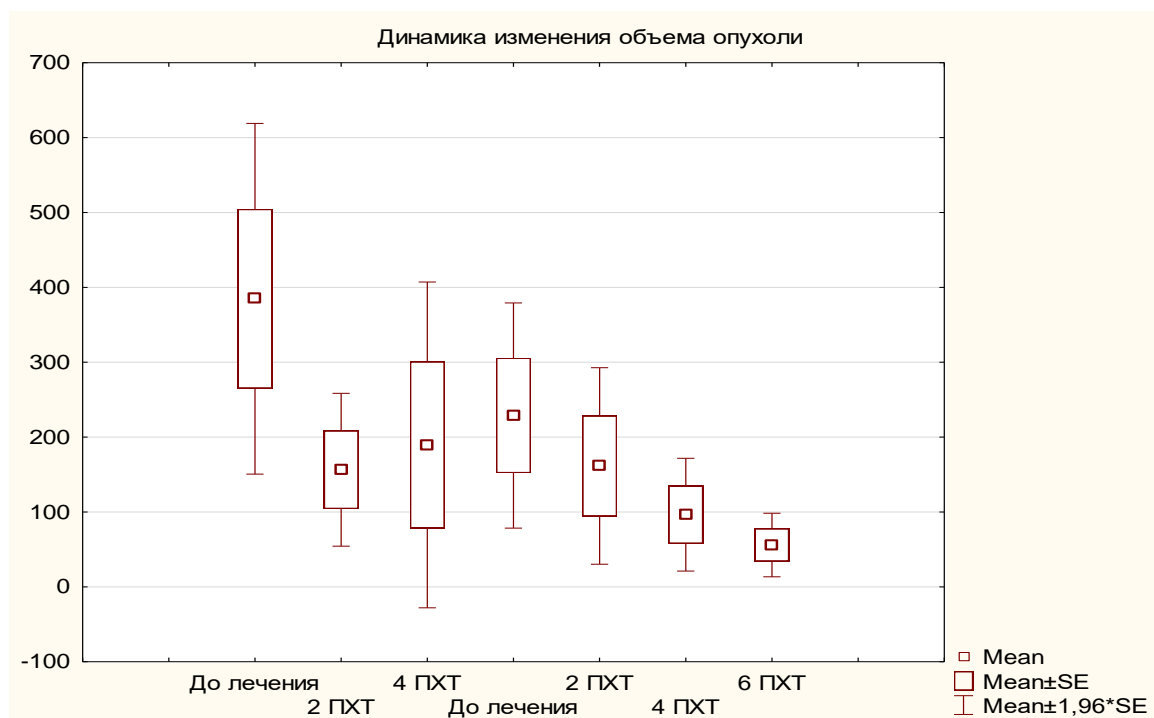


Рисунок 27 – Динамика объема НБ в процессе неoadъювантного лечения пациентов промежуточной группы риска

Все пациенты промежуточной группы риска, получившие более 2-х курсов неoadьювантной ПХТ (n=19) были распределены на 2 подгруппы: получившие 4 курса ПХТ (n=10) и хирургическое лечение и 6 курсов ПХТ и хирургическое лечение (n=9), также для каждой группы отдельно учитывались их показания до лечения. Анализ данных проводился в динамике через каждые 2 курса ПХТ.

Для подгруппы пациентов, прошедших 4 курса 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 второго курса ПХТ, дальнейшая динамика объема опухоли между вторым 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 критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимой разницы в динамике объема между первичным объемом и двумя курсами ПХТ, между 2 и 4 курсами ПХТ не было.

В данной подгруппе статистически значимая разница объема НБ была зафиксирована между 4 и 6 курсами ПХТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

3.5.3. Оценка эффективности неoadьювантной ПХТ у пациентов высокой группы риска

В данной группе наибольшее изменение объема первичного очага было зафиксировано после первых двух курсов неoadьювантной ПХТ (Рисунок 28).

Из Рисунка 28 следует, что после двух курсов неoadьювантной терапии уменьшение объема опухоли более чем на 50% было у 24 пациентов, уменьшение менее чем на 50% у 3 пациентов, без динамики у трех пациентов и у одного пациента было увеличение объема образования.

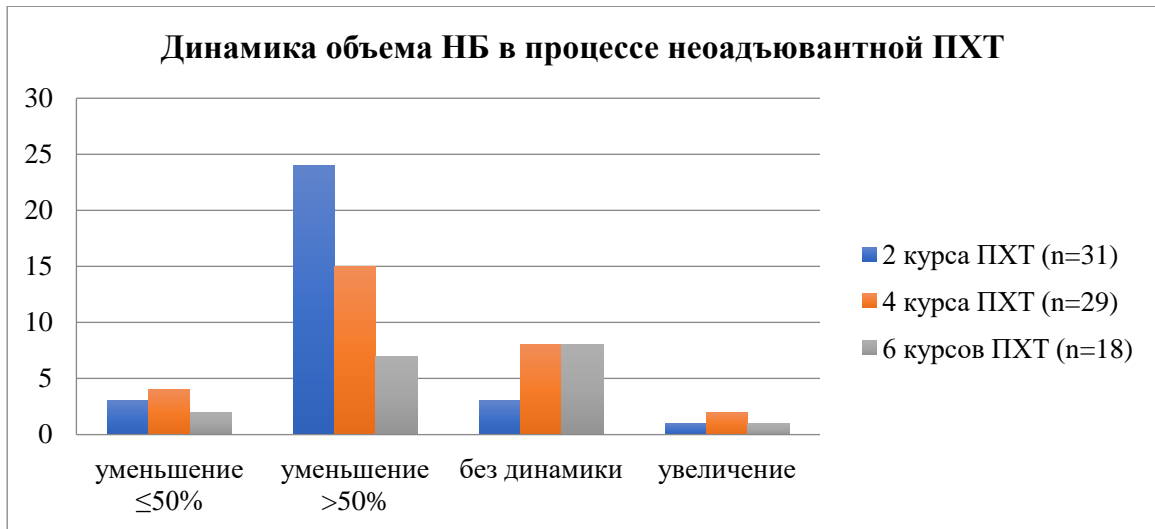


Рисунок 28 – Динамика объема опухоли в процессе неoadьювантной ПХТ

После 4 курса неoadьювантной ПХТ уменьшение более чем на 50% было у 15 пациентов, уменьшение менее чем на 50% – у 4 пациентов, без динамики были 8 пациентов, и увеличение объема образования было у 2 пациентов.

После 6 курсов уменьшение более чем на 50% было у 7 пациентов, уменьшение менее чем на 50% – у двух пациентов, без динамики – у 8 пациентов, и увеличение объема образования было у одного пациента.

Результаты сравнительного статистического анализа изменений объема первичной опухоли в зависимости от количества курсов неoadьювантной ПХТ представлены на Рисунке 29.

Все пациенты высокой группы риска, получившие более двух курсов ПХТ (n=29), были распределены на две подгруппы: получившие 4 курса неoadьювантной ПХТ (n=11) с последующим хирургическим лечением и 6 курсов неoadьювантной ПХТ с последующим хирургическим лечением (n=18). У каждой из этих групп были включены данные КТ до начала лечения. Анализ данных проводился в динамике через каждые два курса ПХТ.

В подгруппе пациентов, прошедших 4 курса предоперационной 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 двух курсов неoadъювантной ПХТ и между объемом опухоли после 2 и 4 курсов предоперационной ПХТ.

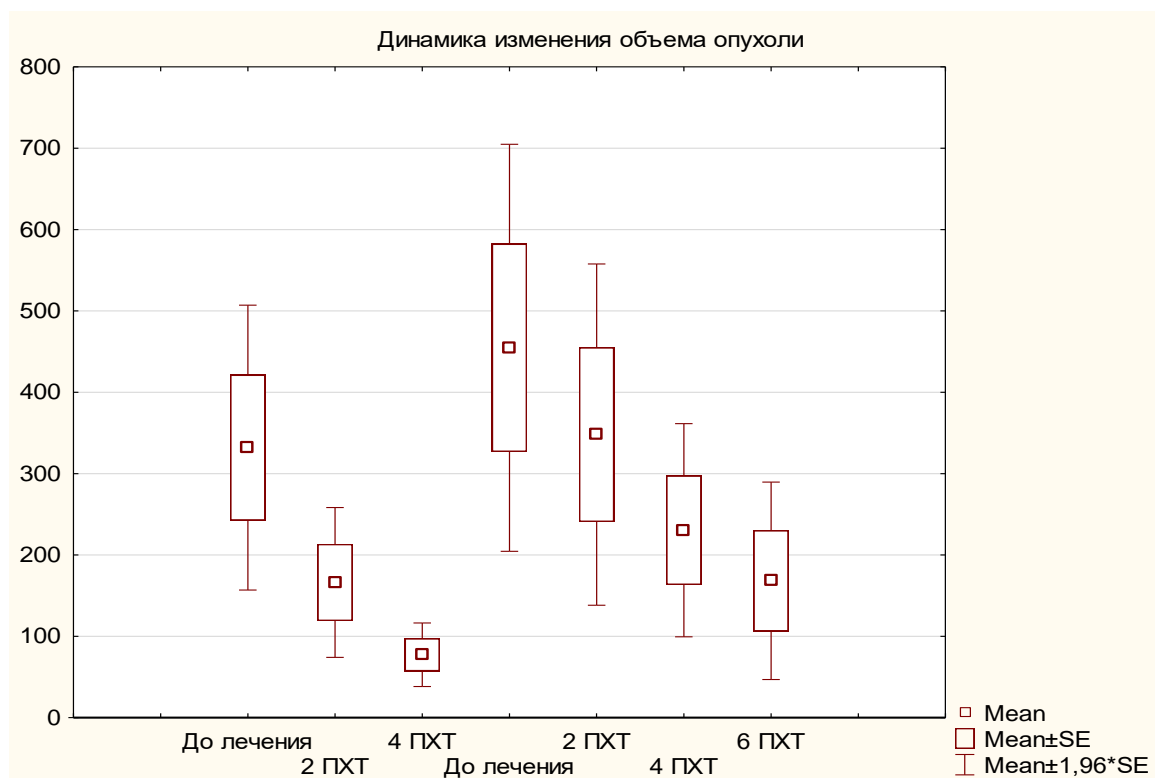


Рисунок 29 – Результаты сравнительного статистического анализа изменений объема первичной опухоли в зависимости от количества курсов неoadъювантной ПХТ

Для подгруппы больных, получивших 6 курсов неoadъювантной 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 неoadъювантной ПХТ не было, но статистически значимая разница была выявлена между 4 и 6 курсами неoadъювантной ПХТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

3.6. Анализ влияния факторов риска IDRF у детей с нейробластомой на выбор тактики лечения

Хирургический этап лечения может быть проведен у пациентов с НБ после первичного обследования либо в отсроченные сроки после неoadъювантного лечения. Попытки радикального удаления опухоли возможны у пациентов с невысокими рисками развития интраоперационных осложнений. Для оценки возможности проведения операции пациентам по данным КТ оценивают факторы риска. В нашем исследовании наибольшее количество операций, проведенных после первичного обследования, было в группе пациентов низкого риска (Таблица 18).

Таблица 18 – Время проведения оперативного этапа лечения у пациентов с НБ

Группа риска	Операция после первичного обследования	Операция в отсроченные сроки
Низкого	15	5
Промежуточного	6	19
Высокого	7	26
Всего	28	50

Группа низкого риска. Выбор тактики лечения и наличие или отсутствие факторов риска IDRF были проанализированы в соответствии с группой риска. Данные пациентов низкого риска представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Факторы риска IDRF и тип лечения после первичного обследования

Факторы риска IDRF	Тип лечения после первичного обследования					
	Операция (n=15)		Неoadъювантная ПХТ (n=8)		Наблюдение (n=3)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Присутствуют	8	53,3	8	100	3	100
Не выявлены	7	46,6	-	-	-	-

Из Таблицы 19 видно, что в группе низкого риска у пациентов, прооперированных после первичного обследования (n=15), в 53,3% случаев были факторы риска. При этом все 15 операций имели макроскопически радикальный

характер. Неoadьювантное лечение получили 8 пациентов и 3 пациента остались под наблюдением. Анализ наличия факторов риска и тип лечения в процессе наблюдения представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Факторы риска IDRФ и тип лечения в процессе наблюдения

Факторы риска IDRF	Тип лечения в процессе наблюдения			
	Операция (n=5)		Наблюдение (n=3)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены IDRФ	5	100	3	100
Не выявлены IDRФ	-	-	-	-
Осложнения	2	40	-	-

Таблица 20 показывает, что у всех 5 пациентов (100%), прооперированных в отсроченные сроки, были выявлены факторы риска. В двух случаях развились внутриоперационные осложнения в виде легочного кровотечения, тромбоза чревного ствола, инфаркта селезенки и ишемии печени. В группе низкого риска 6 пациентов не проходили хирургическое лечение.

Группа промежуточного риска. В группе промежуточного риска у прооперированных после первичного обследования (n=7) у 6 пациентов (87%) были факторы риска (Таблица 21).

Таблица 21 – Факторы риска IDRФ и тип лечения после первичного обследования

Факторы риска IDRF	Тип лечения после первичного обследования			
	Операция (n=7)		Неoadьювантная ПХТ (n=19)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	6	87	18	94,7
Не выявлены	1	13	1	5

Из Таблицы 21 видно, что у большинства пациентов (94,7%), получивших неoadьювантное лечение, были выявлены факторы риска IDRФ по данным первичного КТ-обследования.

Анализ наличия факторов риска и хирургическое лечение в процессе наблюдения представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Тип лечения в процессе неoadьювантной ПХТ и наличие факторов риска IDRF

Факторы риска	Тип лечения в процессе неoadьювантной ПХТ (n=19)			
	Операция в отсроченные сроки (n=18)		Без операции (n=1)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Выявлены	17	94,4	1	100
Не выявлены	1	5,5	-	-
Осложнения	2	11,1	-	-

Из Таблицы 22 видно, что большинство пациентов данной группы прошли хирургический этап лечения в отсроченные сроки (69,3%), при этом в большинстве случаев (94,4%) имели положительные факторы риска IDRF по данным КТ. В результате хирургического лечения у двух пациентов (11,1%) были диагностированы послеоперационные осложнения в виде подпеченочного абсцесса и хилореи, абсцесса правой подвздошной мышцы.

По данным КТ, выполненной после хирургического лечения, был проанализирован объем проведенного лечения (Таблица 23).

Таблица 23 – Объем хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства	Количество (n=25)	
	Абс. (n)	Отн. (%)
Радикальная	14	56
Остаточный компонент	11	44

Из Таблицы 23 следует, что в 56% случаев провели радикальное удаление образования, в 44% случаев наличие факторов риска затруднило проведение радикального удаления. В группе промежуточного риска 1 пациент не проходил хирургическое лечение.

Группа высокого риска. В группе высокого риска 7 из 30 пациентов прооперировали после первичного обследования, остальные пациенты получили курсы неoadьювантной ПХТ. У прооперированных после первичного обследования пациентов (n=7) в 85,7% случаев были выявлены факторы риска (Таблица 24).

Таблица 24 – Факторы риска IDRФ и тип лечения после первичного обследования

Факторы риска IDRФ	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

Из Таблицы 24 следует, что 30 пациентов (81%) группы высокого риска прошли неoadьювантное лечение, при этом у 27 из них (90%) были диагностированы факторы риска IDRФ. В дальнейшем после неoadьювантной терапии 27 (90%) пациентов прошли хирургическое лечение (Таблица 25).

Таблица 25 – Тип лечения в процессе неoadьювантной ПХТ и наличие факторов риска IDRФ

Факторы риска IDRФ	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 группе высокого риска 3 пациента не проходили хирургическое лечение. У одного пациента (3,7%) данной группы развились внутриоперационные осложнения, связанные с повреждением магистральных сосудов, приведшие к инфаркту селезенки и нефрэктомии, подтвержденных по данным КТ, проведенной после хирургического вмешательства. Как следует из представленной ниже Таблицы 26, большинство прооперированных пациентов данной группы (85%) имели факторы риска IDRФ, что не помешало провести в 29 (85%) случаях макроскопически радикальную операцию. Однако, большинство из этих пациентов прошли хирургический этап лечения в отсроченные сроки, что, вероятно, послужило низкому количеству (n=1, 3,7%) внутриоперационных осложнений.

Таблица 26 – Объем хирургического вмешательства

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

В заключение, наличие факторов риска IDRF не является противопоказанием к проведению хирургического лечения у детей с НБ. В нашем исследовании у большинства пациентов с положительными факторами риска IDRF удалось провести макроскопически радикальные операции, либо операции с удалением до 90–95% образования. Однако, так как большинство пациентов имело факторы риска IDRF, это привело к выбору индивидуального срока проведения операции для каждого пациента и позволило минимизировать количество возможных осложнений.

3.7. Клинические примеры

Клинический пример 1. Пациент Т., возраст на момент диагностики 19 месяцев. Антенатально, при плановом обследовании плода на УЗИ, было выявлено гипоэхогенное округлое образование в проекции верхнего полюса правой почки с гиперэхогенной капсулой и с кровотоком по периферии. Пациент с рождения находился под наблюдением по месту жительства, ежемесячно проводилось УЗИ забрюшинного пространства, исследовался уровень НСЕ (в динамике уровень колебался от 20 до 30 нг/мл). В течение года наблюдения образование уменьшилось в размерах и на УЗИ не определялось. При очередном обследовании через год наблюдения в анализах крови был зафиксирован подъем уровня НСЕ до 249,86 нг/мл (норма менее 12,5 нг/мл). В ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России пациенту выполнили сцинтиграфию с I^{123} -МЙБГ, при которой патологического накопления фармпрепарата достоверно выявлено не было. Ребенок был консультирован онкологом поликлиники ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, рекомендовано проведение КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, повторный

анализ крови на НСЕ. По данным проведенного КТ-исследования с внутривенным болюсным контрастированием, в медиальной ножке правого надпочечника было выявлено дополнительное солидное образование с четкими, ровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет включений мелких кальцинатов, размером 5x7x7мм, (расчетный объем составлял 0,13см³) (Рисунок 30).

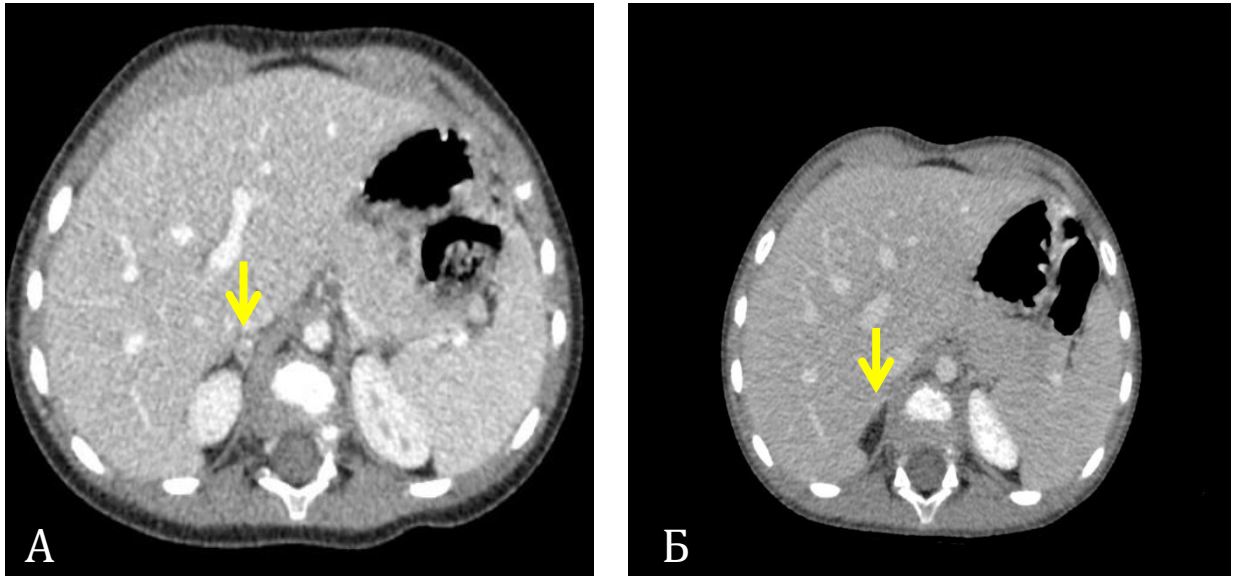


Рисунок 30 – КТ-данные пациента с НБ правого надпочечника без факторов риска. А: в медиальной ножке правого надпочечника определяется дополнительное солидное образование, факторы риска отсутствуют. Б: контрольное КТ после хирургического этапа лечения, аксиальная проекция. В ложе удаленного надпочечника дополнительных образований, участков патологического накопления контрастного препарата не определяется; факторов риска IDRF у пациента выявлено не было

На основании проведенных исследований и с учетом отсутствия факторов риска по КТ, пациенту провели лапароскопическую туморадреналэктомию с макроскопическим удалением образования на 100% без каких-либо осложнений. При контрольном КТ исследовании, выполненном после хирургического лечения, дополнительных образований в области правого забрюшинном пространстве не определялось.

Отсутствие факторов риска IDRF позволило провести хирургическое лечение без проведения неoadьювантного лечения и без развития каких-либо осложнений, связанных с хирургическим вмешательством.

Клинический пример 2. Пациент П., возраст 29 месяцев. При первичном обследовании на КТ исследовании органов брюшной полости и малого таза, выполненном с внутривенным КУ, забрюшинно слева определялось дополнительное массивное мягкотканое образование с неровными, четкими контурами, пересекающее срединную линию тела. Образование вовлекало брюшную аорту, чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию, обе почечные ножки, инфильтрировало ворота печени, левую ножку диафрагмы, а также почечный синус. Левая почка слабо накапливала контрастный препарат, на 7 минуте контрастирования выделения РКП отмечено не было. Передним контуром образование плотно прилегало к телу поджелудочной железы, нельзя было достоверно исключить ее инфильтрацию, оттесняло селезенку кпереди и книзу. Объем образования по данным КТ составил 772 см³, выявленными факторами риска были: 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 31).

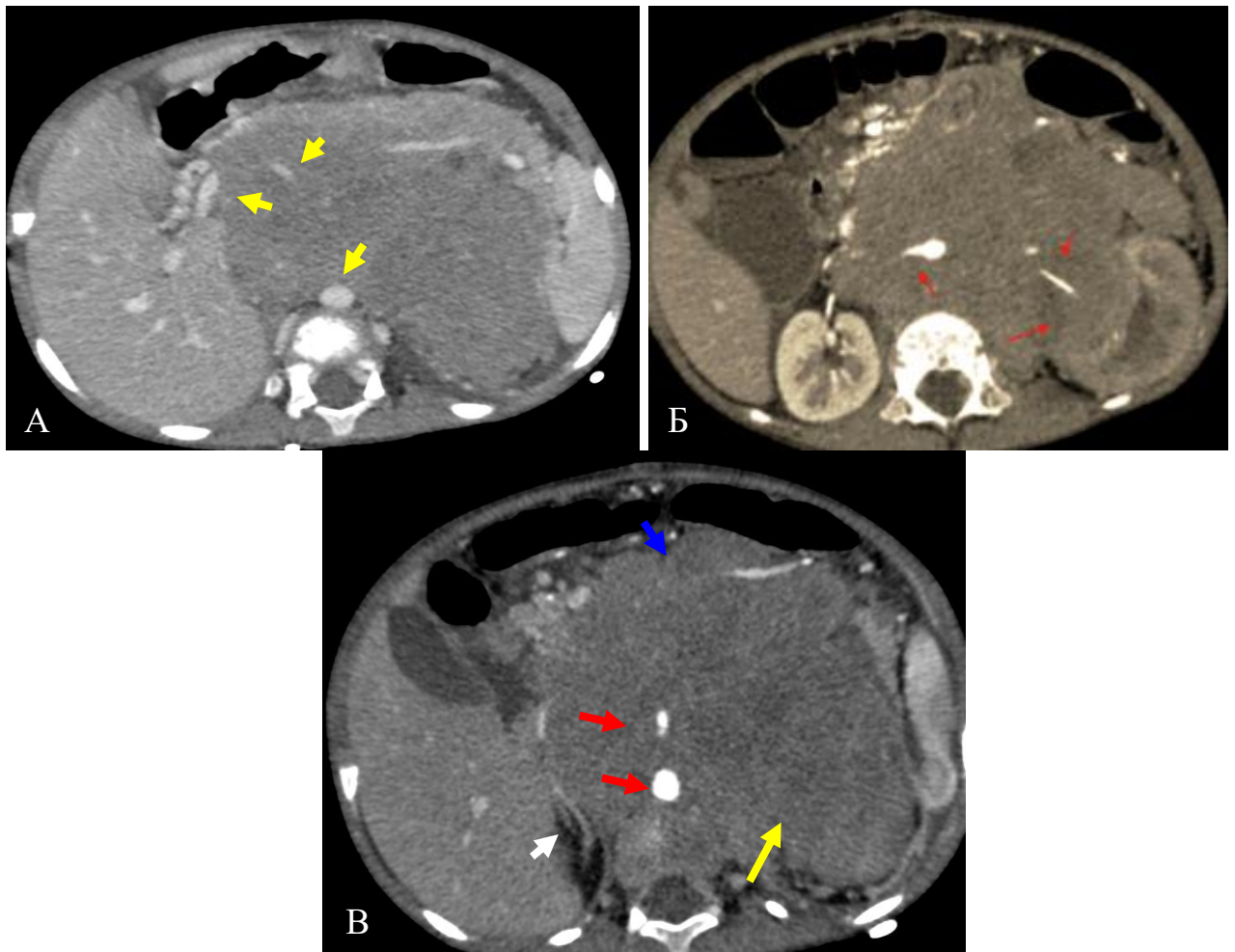


Рисунок 31 – КТ-данные при первичном обследовании. А: венозная фаза контрастирования. Визуализируется массивное образование забрюшинного пространства, пересекающее срединную линию. Образование вовлекает магистральные сосуды. Б: артериальная фаза контрастирования. Красные стрелки – вовлечение почечных артерий, чревного ствола. В: синяя стрелка – нейробластома, желтая стрелка – инфильтрация почечного синуса слева, красные стрелки – вовлечение магистральных сосудов, белая стрелка – интактный правый надпочечник

С учетом выявленных факторов риска и наличием высоких интраоперационных рисков пациенту провели биопсию образования и 2 курса неoadьювантной ПХТ. На основании проведенного обследования и результатов биопсии был выставлен диагноз: низкодифференцированная нейробластома 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. После 2 курсов ПХТ пациенту провели контрольное исследование с целью оценки динамики объема первичного очага и факторов риска (Рисунок 32).

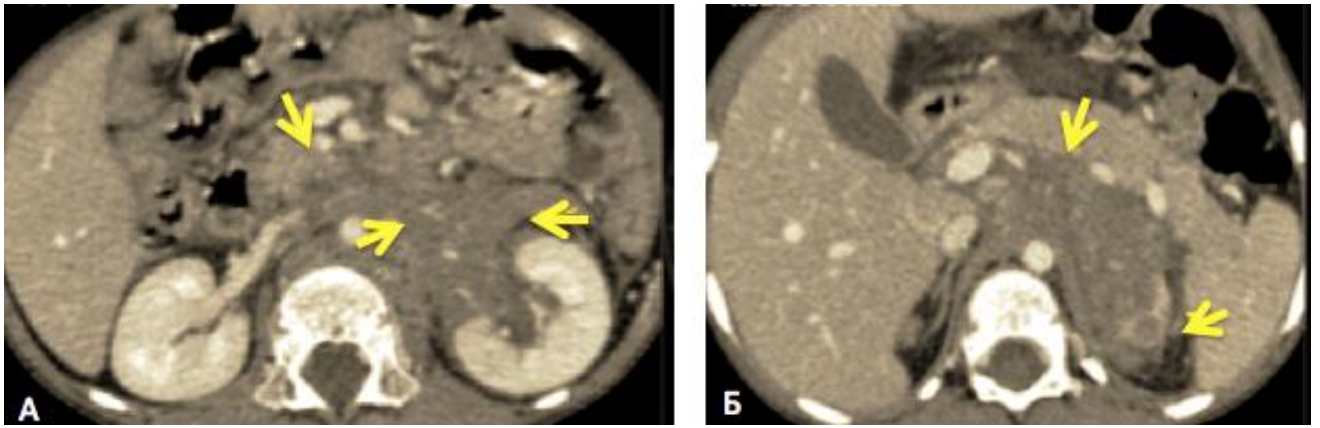


Рисунок 32 – Контрольное КТ исследование после 2 курсов неoadьювантной ПХТ. А: аксиальная проекция. Образование сократилось в размерах, инфильтрация почечного синуса слева уменьшилась, улучшилось контрастирование паренхимы левой почки. Б: сохранялись выявленные ранее факторы риска – вовлечение брюшной аорты и чревного ствола, левой почечной ножки

По данным КТ было зафиксировано уменьшение объема опухоли с 772 см^3 до 125 см^3 . Однако, при значительном уменьшении размеров образования, не было отмечено изменений факторов риска. Степень инфильтрации левой почки уменьшилась, и параметры контрастирования улучшились, так как отмечалось более интенсивное накопление КП паренхимой почки.

С учетом сохраняющихся факторов риска IDRF и возможного интраоперационного повреждения левой почки консилиумом врачей было принято решение о продолжении неoadьювантной ПХТ с целью дальнейшего уменьшения размера опухоли. Пациент прошел еще 2 курса терапии. После 4 курсов ПХТ на КТ было отмечено дальнейшее уменьшение объема опухоли с 125 см^3 до 55 см^3 . При этом, несмотря на дальнейшее значительное сокращение объема образования, опухоль по-прежнему вовлекала брюшную аорту, чревный ствол и левую почечную ножку, а также инфильтрировала левую ножку диафрагмы (Рисунок 33).

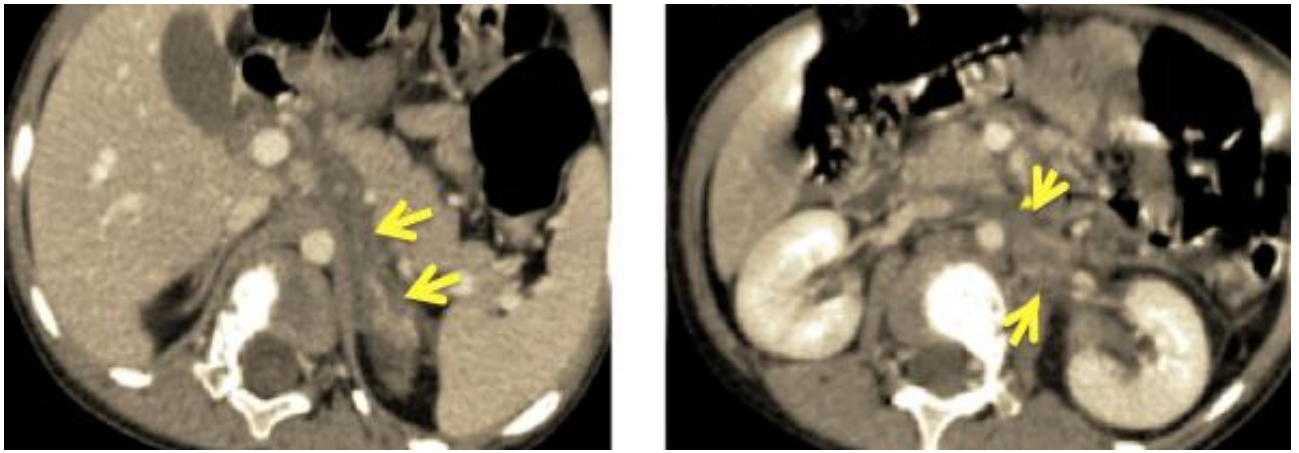


Рисунок 33 – КТ в процессе неoadьювантной ПХТ

Однако было отмечено исчезновение фактора риска Н.3 «Инфильтрация почки» и было принято решение о проведении хирургического этапа лечения пациента после 4 курса. 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 (Рисунок 34).

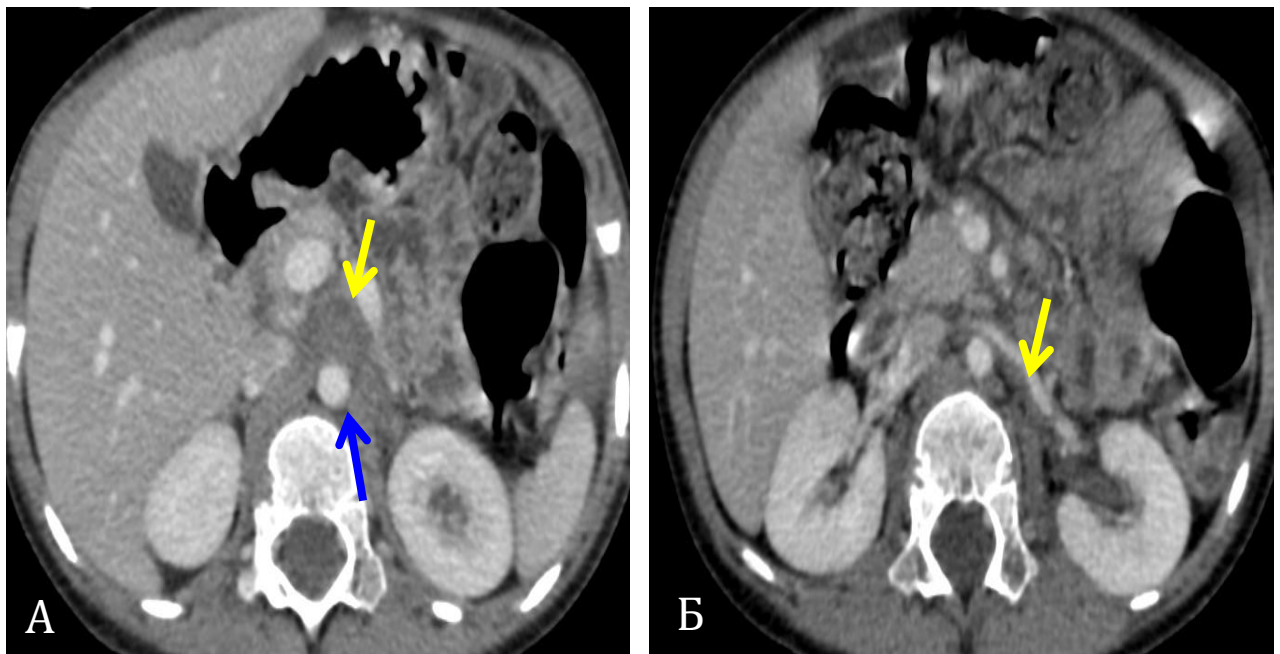


Рисунок 34 – Контрольное КТ исследование после хирургического лечения.

А: желтая стрелка – остаточный компонент опухоли в аортокавальном промежутке, синяя стрелка – вовлечение брюшной аорты. Б: желтая стрелка – компонент опухоли, расположенный вдоль левой почечной ножки

На КТ, выполненной после хирургического этапа, в забрюшинном пространстве сохранялся остаточный компонент, расположенный преимущественно вокруг брюшной аорты и чревного ствола, а также вдоль левой почечной ножки. По данным КТ объем остаточного компонента составил 33 см³. Сохранялись факторы риска F.1 «Инфильтрация ворот печени», F.3 «Вовлечение чревного ствола и верхней брыжеечной артерии», F.4 «Инвазия почечной ножки», F.5 «Вовлечение брюшной аорты», H.2 «Инфильтрация диафрагмы».

Данный клинический пример демонстрирует, что проведение неoadьювантной ПХТ позволило избежать возможного повреждения левой почки. КТ, проведенная в динамике, позволила определить оптимальное время проведения хирургического этапа лечения. Анализируя динамику уменьшения новообразования, дальнейшее проведение неoadьювантной ПХТ скорее всего не привело бы к уменьшению опухолевого компонента, расположенного непосредственно вокруг магистральных сосудов.

Два клинических примера демонстрируют различную тактику лечения пациентов с НБ в зависимости от распространенности процесса. Дооперационная оценка факторов риска IDRF позволила определить индивидуальную тактику ведения и провести хирургическое лечение обоим пациентам без развития послеоперационных осложнений, заранее определив объем и прогноз хирургического вмешательства.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия у детей, больных онкологическими заболеваниями, были достигнуты значительные улучшения, при этом общая выживаемость увеличилась с 30% до 80%. Тем не менее, до сих пор сохраняется высокая смертность детей с НБ, до 40%. С растущим рядом терапевтических возможностей, каждый из которых обладает не только противоопухолевой активностью, но и потенциальной острой и долговременной токсичностью, важность стратификации пациентов с солидными опухолями на основе вероятности рецидива заболевания имеет первостепенное значение, так что детей с высоким риском рецидива можно лечить с помощью интенсивной терапии, таким образом улучшая шансы на выживание, в то время как у пациентов с низким риском рецидива может быть снижение терапии.

Нейробластома относится к эмбриональным солидным опухолям и развивается в основном у детей младшего детского возраста, до 95% НБ диагностируются в возрасте до 5 лет. Своевременная диагностика и минимально калечащее лечение с оптимальными результатами представляют собой одну из актуальных проблем современной медицины в детской онкологии. Время и выбор методов лечения варьируются в зависимости от стадии, локализации опухоли, наличия факторов риска, возраста пациента и ее молекулярно-биологических характеристик. Хирургическое лечение является основным методом у пациентов с НБ, однако проведение радикальных операций показано только пациентам с низкими рисками развития интраоперационных осложнений.

Оценка распространенности процесса по средствам определения факторов риска IDRF при первичном стадировании имеет ключевое значение в определении тактики лечения детей с НБ, определяет интенсивность получаемой ПХТ, а также позволяет выделить группу детей для динамического наблюдения (группу низкого риска). Правильная оценка ответа опухоли на неoadъювантную ПХТ позволяет определить оптимальное время проведения хирургического лечения и провести коррекцию терапии в случае необходимости.

При локальных формах НБ радикальное удаление бывает единственным необходимым лечением без последующей ПХТ. Однако ценность радикального удаления опухоли у таких пациентов может быть переоценена из-за возможности спонтанной регрессии локальных формы НБ [105]. Также роль хирургического лечения и его объема до сих пор дискутируема в лечении пациентов с метастатической нейробластомой высокого риска, хотя недавний обзор группы COG предполагает, что резекция первичного и регионарного заболевания более чем на 90% связана со значительно лучшей выживаемостью без риска и меньшей частотой локального прогрессирования [62]. Несмотря на неопределенность роли хирургии, COG рекомендует пытаться достигать макроскопически радикального удаления первичной опухоли и местнорегионарного заболевания у пациентов с НБ высокого риска. Большинству таких пациентов проводят операции в отсроченные сроки после завершения пятого/шестого циклов неoadьювантной ПХТ, хотя, по данным некоторых исследований, уменьшение объема опухоли выходит на плато после второго или третьего курса неoadьювантной ПХТ, и проведение последующих курсов неoadьювантного лечения может быть нецелесообразным.

В соответствии с немецким протоколом лечения NB-2004, используемом в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, все пациенты в зависимости от их клинико-биологических и лабораторных данных разделяются на 3 группы риска с соответствующим лечением. Пациенты группы низкого и промежуточного риска имеют общую выживаемость (ОВ) более 90% с постоянной тенденцией к минимизации терапии [15]. Однако, пациенты группы высокого риска имеют субоптимальный результат, хотя выживаемость улучшается при комплексной терапии. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения по-прежнему остается актуальным для пациентов с НБ и невозможно без изучения влияния факторов риска IDRF, выявляемых по данным КТ, на тактику лечения больных с НБ.

Обзор данных мировой литературы показал, что публикации по анализу влияния факторов риска IDRF на время проведения хирургического этапа лечения и оценки изменений объема первичного очага в процессе неoadьювантного лечения

носят единичный характер. В отечественной литературе отсутствуют опубликованные работы по данной тематике.

КТ-семиотика НБ. Более чем у половины пациентов группы низкого риска (58%) НБ имела бессимптомный характер течения и была выявлена при профилактическом УЗИ. В группе промежуточного риска в 35% случаев НБ имела бессимптомное течение на момент первичной диагностики. У 16% пациентов группы высокого риска НБ имела бессимптомное течение в дебюте заболевания. Бессимптомное течение заболевания может обуславливать массивные размеры первичного очага, распространение опухоли на смежные анатомические области.

При анализе рентгенологической семиотики заболевания кальцинаты в структуре НБ при первичном обследовании до начала ПХТ выявлялись в 72% случаев (до 81% в группе низкого риска). Наиболее частой локализацией НБ было забрюшинное пространство – 58,4%, ткань надпочечников составила 12,3% (случаи билатеральной НБ с поражением обоих надпочечников были выявлены в 8% случаев), НБ шеи была выявлена в 6,7% случаев, НБ грудной клетки в 12,3%, НБ малого таза 2,2%.

Определение дооперационной стадии по системе INRGSS у пациентов с НБ методом КТ. Результаты оперативного вмешательства в идеале оцениваются при сравнении данных до- и послеоперационных визуализационных исследований (КТ, МРТ, ¹²⁵IМЙБГ-сканирование). Однако в комбинированном исследовании, проведенном в двух педиатрических центрах, степень резекции, определенная с помощью методов визуализации, отличалась от хирургической оценки как минимум у 33 % пациентов [28]. В другом исследовании D. von Allmen et al. (2016) расхождение между оценкой оперирующего хирурга и оценкой с помощью данных визуализации также было достаточно высоким (37%). Причиной расхождений скорее всего является разное обеспечение хирургического отделения в зависимости от локализации медицинского учреждения, отсутствие хирургического опыта у хирурга по удалению НБ, расположенной вблизи жизненноважных органов и структур. Данные факторы могут влиять на дооперационное определение степени

вовлечения первичной опухоли, что затем влияет на определение хирургом степени резекции первичной опухоли.

С целью снижения количества таких расхождений и для обеспечения единого подхода к стратификации риска пациентов с НБ была предложена Международная классификация НБ, основанная на данных визуализации (INRGSS) [102]. Основное различие заключается в том, что INRGSS предлагает стратификацию пациентов перед лечением, основанную на клинико-лабораторных критериях и определяемых по данным лучевых методов исследования факторов риска IDRF. Благодаря классификации INRGSS возможно прямое сравнение данных пациентов в международных клинических испытаниях [64,74,118].

В нашем исследовании были продемонстрированы высокие показатели чувствительности и специфичности метода КТ в определении дооперационной стадии пациентов с НБ (100% и 83%, соответственно). Результаты нашего исследования соотносятся с данными международных исследований. Так, в исследовании D.D. Stark чувствительность КТ в определении первичного очага составила 100%. По данным мировой литературы в исследованиях, сравнивающих такие методы диагностики как КТ, сцинтиграфию с I^{123} МИБГ и ^{18}F -ФДГ, КТ обладает более высокой чувствительностью 70% и специфичностью 45% [23,26,48].

Роль КТ в диагностике факторов риска IDRF. При диагностике факторов риска использовали критерии Международной группы по изучению НБ [65].

- Факторами риска для артериальных сосудов является их вовлечение опухолью более 50% их диаметра, для вен является отсутствие контрастного препарата в их просвете на венозной фазе сканирования.
- Перекрытие позвоночного канала более чем на 1/3 является положительным фактором риска. КТ позволило в 100% диагностировать распространение НБ в позвоночный канал.
- Компрессия воздухопроводящих путей, трахеи и главных бронхов более чем на 1/3 от их диаметра являются положительным фактором риска.

- Распространение НБ на две смежные анатомические области является положительным фактором риска.
- Отсутствие жировой прослойки между НБ и прилежащим органов считалось положительным фактором риска инфильтрации органа.

При описании факторов риска использовалась терминология, рекомендованная Международной группой по изучению НБ:

- Вовлечение при описании факторов риска;
- инвазия в случае контакта НБ с почечной ножкой;
- инфильтрация в случае распространения НБ на прилежащие органы.

Проведение при КТ внутривенного контрастного болюсного усиления позволило визуализировать взаимоотношение НБ с артериями и венами, получить данные о возможной инфильтрации прилежащих к новообразованию органов.

Всего у 89 пациентов при первичном обследовании по данным КТ было выявлено 222 фактора риска, 78 пациентов прошли хирургическое лечение. Наиболее частым фактором риска в исследуемой выборке была инвазия почечной ножки (односторонняя/двусторонняя) (F.4), выявленная в 53% случаев. Это является естественным следствием с учетом наиболее частой локализации нейробластомы в забрюшинном пространстве. Частота, с которой этот фактор риска выявлялся, также объясняется низкими визуализационными критериями его диагностики, так достаточно простого контакта между первичным очагом и структурами почечной ножки. Это обусловлено высокими рисками развития почечного инфаркта/нефрэктомии при попытках отделения опухоли от почечных сосудов.

При диагностике данного фактора риска было допущено 4 случая гипердиагностики (ЛП результаты) и специфичность метода КТ в диагностике данного фактора составила = 76,5%. ЛО результатов при диагностике данного фактора выявлено не было и чувствительность метода = 100%, точность метода = 94,2%. Прогностичность отрицательного результата составила 100%, прогностичность положительного результат 76,5%.

Следующими по частоте выявления факторы риска были: вовлечение аорты и/или нижней полой вены (35% случаев) и вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии (32% случаев). Инфильтрация нейробластомой ворот печени и/или гепатодуоденальной связки выявлялось в 21% случаев. ЛО и ЛП результатов при оценке данных факторов риска выявлено не было, поэтому чувствительность и специфичность КТ при диагностике данных факторов риска = 100%.

При диагностике факторов риска области шеи было выявлено два случая ЛО результатов. Интерпретация данных была затруднена в связи с тесным расположением первичного очага и патологически измененными лимфатическими узлами. Чувствительность метода КТ в диагностике фактора риска В.1 «Вовлечение опухолью каротидной артерии и/или позвоночной артерии и/или внутренней яремной вены» составила 75%.

По причине того, что поражение шеи при НБ встречается достаточно редко (2–5% случаев), получение достоверных результатов и истинных показателей специфичности зависит от количества пациентов и требует большие выборки.

Анатомическое расположение НБ, а опухоль часто распространяется из паравертебральных симпатических ганглиев и параганглиев, приводит к тому, что образование распространяется в позвоночный канал через фораменальные отверстия позвонков. Фактор риска G.1 «Интраспинальное распространение и компрессия спинного мозга» был выявлен у 8 пациентов. Для подтверждения данного фактора риска были использованы протоколы МРТ-исследования, выполненные всем пациентам с подозрением на интраспинальное распространение.

Роль КТ в определении тактики лечения пациентов. Оценка первичного очага НБ в процессе ПХТ. Снижение количества курсов неoadьювантной ПХТ у пациентов промежуточного и высокого риска без потери эффективности лечения является крайне важным для дальнейшего прогноза заболевания. У пациентов низкого риска терапия направлена на снижение интенсивности цитотоксической терапии и выделение пациентов, не требующих ПХТ. Основным принципом

организации лечения пациентов с НБ являются достижение стойкой ремиссии и минимизация отдаленных осложнений химиотерапии. Поэтому использование метода КТ с КУ с целью отбора пациентов для хирургического лечения после первичного стадирования и своевременного определения оптимального времени проведения операции в процессе неoadьювантного лечения, позволит детским онкологам принимать решение о снижении количества курсов неoadьювантной ПХТ у детей с НБ.

Пациентам с высокими рисками развития интраоперационных осложнений рекомендовано проводить курсы предоперационной ПХТ с целью уменьшения объема первичного образования и уменьшения количества факторов риска IDRF. Проведение предоперационной ПХТ имеет важное значение при НБ, вовлекающих почечные сосуды, чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию. Уменьшение размеров НБ, расположенной в данных областях и возможное уменьшение факторов риска, повышает шансы проведения успешной радикальной операции. По возможности у всех пациентов с НБ следует избегать ситуаций, приводящих к повреждению почечных сосудов или незапланированной нефрэктомии [27,30,34].

Как уже было замечено выше, на данный момент отсроченную операцию чаще проводят после 6 курса ПХТ, при этом наибольшие изменения объема опухоли отмечаются после 2 и 4 курсов неoadьювантной ПХТ с отсутствием статистически значимых изменений после дальнейших курсов неoadьювантной ПХТ [105].

В нашем исследовании у пациентов промежуточной и высокой групп риска, получивших 6 курсов неoadьювантной ПХТ, была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) между 4 и 6 курсами неoadьювантной терапии.

Оценка факторов риска IDRF при первичном стадировании и в процессе ПХТ. Оценка факторов риска IDRF по данным визуализации позволяет оценить резектабельность опухоли. По данным литературы, в некоторых исследованиях отмечалась польза от радикальной операции у пациентов высокого риска или 4 стадии в отношении улучшения местного контроля и ОВ. Некоторые исследования показали сильную корреляцию между местным рецидивом и объемом операции

первичного очага. Макроскопически радикальная операция по данным литературы может приводить к уменьшению количества ПХТ у некоторых пациентов с НБ высокого риска и была определена как важный фактор для улучшения исхода при MYCN-положительных опухолях [57,80,111,116,127]. Таким образом, радикальная операция остается важной целью хирургического этапа лечения пациентов с НБ. Однако в отличие от эмбриональных опухолей паренхиматозных органов, удаление НБ с вовлеченным сосудом невозможно, так как опухоль обычно должна быть отсепарирована от вовлеченного сосуда или органа, что ввиду сложности выполнения приводит к неполному удалению образования. Таким образом, радикальный объем операции при НБ представляет собой сложную задачу и чаще всего осложняется повреждением магистральных сосудов. Соответственно, для любого хирурга важно оценить операционные риски до операции.

Данное исследование установило, что макроскопически радикальные операции были возможны у всех пациентов (100%) без факторов риска IDRF, но при этом и были возможны у значительного количества пациентов с факторами риска IDRF. Это показывает, что наличие факторов риска IDRF не всегда указывает на неоперабельность НБ. Факторы риска IDRF не являются противопоказанием к проведению операции, а являются прогностическим инструментом, позволяя хирургам заранее подготовиться к сложным этапам операций [16,58].

Мы также определили, что факторы риска IDRF могут присутствовать и у пациентов с 1 стадией заболевания по INSS, которые по определению подверглись первичной радикальной операции. При этом в нашем исследовании все пациенты с 3 стадией заболевания (13%) имели факторы риска, в отличие от данных T. Simona et al. [101].

В нашем исследовании в 6% случаев было выявлено развитие хирургических осложнений, таких как повреждение магистральных сосудов брюшной полости. Наибольшее количество осложнений было выявлено у пациентов группы низкого риска.

Диагностический алгоритм с использованием КТ для дооперационного стадирования НБ у детей. В нашем исследовании большинство пациентов на первичном этапе обращения за медицинской помощью прошли УЗИ-исследования, за исключением пациентов с наличием образования в заднем средостении, у которых НБ была заподозрена по данным рентгенографии.

Определение распространенности процесса является одной из главных целей диагностического процесса.

Всем пациентам с подозрением на НБ по данным УЗИ, необходимо проводить первичное КТ-обследование с КУ с соблюдением всех фаз контрастирования, с включением отсроченной фазы при расположении образования в забрюшинном пространстве и малом тазу, так как зачастую массивные размеры образования могут приводить к значительной деформации и компрессии как почки, так и мочеточников, либо инфильтрации почечного синуса. Проведение отсроченной фазы исследования позволяет оценить экскреторную функцию почек.

Оценка распространенности НБ по данным КТ должна проводиться в соответствии с системой дооперационного стадирования INRGSS с определением факторов риска IDRF в единой терминологии.

Проведение КТ-исследования на первичном этапе также позволяет эффективно определить наличие метастазов в легочной ткани, выявляемое в 1–7% случаев первичных больных [9,44,95, 121].

КТ с контрастированием позволяет выявить очаговое поражение паренхимы печени и оценить поражение регионарных и отдаленных лимфатических узлов. КТ с контрастированием позволяет оценить инфильтрацию образованием окружающих структур, таких как диафрагма, почки, печень, распространение образования в позвоночный канал.

Проведение исследований на современных КТ-аппаратах позволяет проводить сканирование за одно вращение рентгеновской трубки, снижая количество исследований, проводимых при помощи анестезиологического пособия. Также высокая скорость сканирования при КТ позволяет проводить

исследование протяженных анатомических зон на одном введении РКП. Современные КТ предлагают использование в педиатрической практике низкодозовых протоколов исследования без потери качества интерпретации [97,98]. В нашей работе все исследования проводились с применением протокола ASIR для снижения дозовой нагрузки пациентов.

При оценке эффективности предоперационной ПХТ КТ с контрастированием необходимо проводить для оценки динамики объема опухоли и динамики факторов риска, выявленных при первичном КТ-исследовании. Измерение размеров опухоли нужно проводить с учетом двух размеров в аксиальной плоскости и одном вертикальном размере (на корональной или сагиттальной проекции).

Уменьшение или исчезновение факторов риска по данным КТ в процессе неoadьювантного лечения позволяет онкологам и хирургам принять решение о выборе времени проведения хирургического лечения. В мировой практике существует большое количество систем и моделей оценки хирургических рисков у взрослых пациентов [67,94,104,113], в то время как в детской популяции такие системы и классификации ограничены.

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.

Факторы риска IDRF, выявляемые по данным КТ, изначально были предложены для стратификации пациентов с местно-распространенными формами заболевания до начала лечения. Наше исследование показало, что оценка факторов риска IDRF является эффективным прогностическим инструментом для оценки и прогнозирования возможных интраоперационных рисков и у пациентов с распространенными формами заболевания.

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 патогномоничным 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГН – ганглионейрома

ГНБ – ганглионейробластома

ЖУС – жизнеугрожающие состояния

ЗНО – злокачественное новообразование

ИП – истинно положительный результат

ИО – истинно отрицательный результат

КМ – костный мозг

ЛДГ – лактатдегидрогиназа

ЛО – ложноотрицательный результат

ЛП – ложноположительный результат

ЛУ – лимфатический узел

КТ, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

МЙБГ – метилйодбензингуанидаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

МПР, МРР – мультипланарная реконструкция

НБ – нейробластома

НПВ – нижняя полая вена

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ОВ – общая выживаемость

ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПО – полный ответ

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография

РКП – рентгенконтрастные препараты

РФП – радиофармпрепарат

ЦВК – центральный венозный катетер

ЧО – частичный ответ

COG – Childrens' Oncology Group

IDRF – Image deifined risk factors

INRC – The International Neuroblastoma Response Criteria

INRGSS – International neuroblastoma risk group staging system

INRG – International Neuroblastoma Risk Group,

INSS – International neuroblastoma staging system

Tc-99m – Tc-метилдифосфонат 99

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев, Е.С. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология; 14.01.19 – Детская хирургия / Андреев Евгений Сергеевич; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. – Москва, 2019. – 117 с.
2. 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.
3. Казанцев, А.П. Нейробластома. Современные представления о стадировании и прогнозе / А.П. Казанцев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26. – № 3. – С. 3–22.
4. Казанцев, А.П. Современная рациональная тактика лечения нейrogenных опухолей у детей: дис. ... док. мед. наук: 14.01.12 – Онкология / Казанцев Анатолий Петрович; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. – Москва, 2015. – 185 с.
5. Кайлаш, К. Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы) / К. Кайлаш, Ю.Н. Ликарь // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 2. – С. 50–56.
6. Качанов, Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.12 – Онкология / Качанов Денис Юрьевич; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. – Москва, 2017. – 289 с.
7. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей / О.А. Кириллова, Л.Д. Волкова, Е.В. Михайлова [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 2. – С. 121–130.
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нейробластома / Национальное общество детских гематологов и

онкологов. – 2020. <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/78.pdf>
[Электронный ресурс]. Дата обращения: 16.05.2023.

9. Легочные метастазы при нейробластоме 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.

10. Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Д.В. Шевцов, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 21–30.

11. Опыт хирургического лечения местнораспространенной нейробластомы торакоабдоминальной локализации у детей / Е.С. Андреев, М.Н. Сухов, Д.Ю. Качанов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 5. – С. 69.

12. Роль сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4-й и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 4. – С. 91–95.

13. 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.

14. Стентон, Г. Медико-биологическая статистика / Г. Стентон. Пер. с англ. — Москва: Практика, 1999. – 459 с. – Текст: непосредственный.

15. Терапия пациентов с 4S-стадией нейробластомы: опыт ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Г.М. Муфтахова [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 279–280.

16. Терновая, Е.С. Роль КТ в определении объема операции и послеоперационный

мониторинг у пациента с нейробластомой / Е.С. Терновья, Г.В. Терещенко, Н.А. Рубцова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 127–132.

17. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы / Е.С. Терновья, 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.

18. Хижников, А.В. Современные подходы к лечению пациентов с нейробластомой группы высокого риска: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология / Хижников Александр Владимирович; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. – Москва, 2017. – 100 с.

19. Хирургический метод при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники / В.Г. Поляков, А.Б. Рябов, Э.Ф. Ким [и др.] // Онкопедиатрия. – 2014. – № 1. – С. 13–19.

20. Хирургическое лечение детей с нейробластомами торакальной локализации / С.Р. Талыпов, В.Е. Рачков, М.Н. Сухов [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 343.

21. Эндохирургическое лечение нейробластом у детей / Е.С. Андреев, М.Н. Сухов, Д.Ю. Качанов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 2. – С. 162–163.

22. Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейробластомой (описание клинического случая) / О.Б. Малевич, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – Т. 1. – № 4 – С. 71–77.

23. 18F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR / E. Lopci, A. Piccardo, C. Nanni [et al.] // Clin Nucl Med. – 2012. – No 37 (4). – P. e73–81.

24. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis / N.D. Papathanasiou, M.N. Gaze, K. Sullivan [et al.] // J Nucl Med. – 2011. – No 52 (4). – P. 519–525.

25. 123 I-MIBG Scintigraphy and 18 F-FDG PET in Neuroblastoma / S.E. Sharp, B.L.

- Shulkin, M.J. Gelfand [et al.] // *J Nuc Med.* – 2009. – No 50 (8). – P. 1237–1243.
26. ¹²³I-MIBG scintigraphy/SPECT versus 18F-FDG PET in paediatric neuroblastoma / H.I. Melzer, E. Coppenrath, I. Schmid [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011. – No 38 (9). – P. 1648–1658.
27. A surgical perspective on the current staging in neuroblastoma – the International Neuroblastoma Staging System proposal / E. Smith, G.M. Haase, R.C. Seeger, G.M. Brodeur // *J Pediatr Surg.* – 1989. – No 24 (4). – P. 386–390.
28. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant / D. von Allmen, S. Grupp, L. Diller [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2005. – No 40 (6). – P. 936–941.
29. Alexander, R.E. EMI and the first CT scanner / R.E. Alexander, R.B. Gunderman // *J Am Coll Radiol.* – 2010. – No 7 (10). – P. 778–781.
30. Assessment of primary site response in children with high-risk neuroblastoma: An international multicenter study / R. Bagatell, K. McHugh, A. Naranjo [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2016. – No 34 (7). – P. 740–746.
31. Association of image-defined risk factors with clinical features, histopathology, and outcomes in neuroblastoma / W.C. Temple, K.T. Vo., K.K. Matthay [et al.] // *Cancer Med.* – 2021. – No 10 (7). – P. 2232–2241.
32. Berthold, F. NB 2004 Trial Protocol / F. Berthold. – 2004. http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf [Электронный ресурс]. Дата обращения 16.05.2023.
33. Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? / A. Yoneda, M. Nishikawa, S. Uehara [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2016. – No 26 (1). – P. 117–122.
34. Carlsen, N.L. Neuroblastoma: epidemiology and pattern of regression. Problems in interpreting results of mass screening / N.L. Carlsen // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1992. – No 14 (2). – P. 103–110.
35. Cheung, N.K. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy / N.K. Cheung, M.A. Dyer // *Nat Rev Cancer.* – 2013. – No 13 (6). – P. 397–411.

36. Cho, J.Y. Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics / J.Y. Cho, Y.H. Lee // *Ultrasonography*. – 2014. – No 33 (4). – P. 240–251.
37. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma / E.F. Attiyeh, W.B. London, Y.P. Mossé [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – No 353 (21) – P. 2243–2253.
38. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer / M.H. Malogolowkin, J.J. Quinn, C.P. Steuber, S.E. Siegel // In: P.A. Pizzo, D.G. Poplack (editors). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th edition. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. – P. 146–160. – Текст: непосредственный.
39. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project / K.T. Vo, K.K. Matthay, J. Neuhaus [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2014. – No 32 (28). – P. 3169–3176.
40. Clinical manifestations of neuroblastoma with head and neck involvement in children / S. Alvi, O. Karadaghy, M. Manalang, R. Weatherly // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2017. – No 97. – P. 157–162.
41. Computerized axial tomography with the EMI scanner / P.F. New, W.R. Scott, J.A. Schnur [et al.] // *Radiology*. – 1974. – No 110 (1). – P. 109–123.
42. Consolidating the role of ¹³¹I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience / A. Jacobs, M. Delree, B. Desprechins [et al.] // *Pediatr Radiol*. – 1990. – No 20 (3). – P. 157–159.
43. Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma / Y. Tanaka, H. Kawashima, M. Mori [et al.] // *Pediatr Surg Int*. – 2016. – No 32 (9). – P. 845–850.
44. Cowie, F. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics / F. Cowie, R. Corbett, C.R. Pinkerton // *Med Pediatr Oncol*. – 1997. – No 28 (6). – P. 429–432.
45. Criteria for evaluation of disease extent by (123) I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force / K.K. Matthay, B. Shulkin, R. Ladenstein [et al.] // *Br J Cancer*. – 2010. – No 102

(9). – P. 1319–1326.

46. Detection of MYCN gene amplification in neuroblastoma by fluorescence in situ hybridization: a pediatric oncology group study / P. Mathew, M.B. Valentine, L.C. Bowman [et al.] // *Neoplasia*. – 2001. – No 3 (2). – P. 105–109.

47. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients / V. Strenger, R. Kerbl, H.J. Dornbusch [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2007. – No 48 (5). – P. 504–509.

48. Diagnostic value of combined ^{18}F -FDG PET/MRI for staging and restaging in paediatric oncology / T. Pfluger, H.I. Melzer, W.P. Mueller [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – No 39 (11). – P. 1745–1755.

49. Dumba, M. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review / M. Dumba, N. Jaward, K. McHung // *Cancer Imaging*. – 2015. – No 15 (1). – P. 5.

50. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005) / S. Juárez-Ocaña, V. Palma-Padilla, G. González-Miranda [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – No 9. – P. 266.

51. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma / H.G. Gatcombe, R.B. Marcus Jr, H.M. Katzenstein [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2009. – No 74 (5). – P. 1549–1554.

52. Fast STIR whole-body MR imaging in children / C.J. Kellenberger, M. Epelman, S.F. Miller, P.S. Babyn // *Radiographics*. – 2004. – No 24 (5). – P. 1317–1330.

53. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth / C. Granata, A.M. Fagnani, C. Gambini [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2000. – No 35 (1). – P. 88–91.

54. Fisher, J.P. Neonatal neuroblastoma / J.P. Fisher, D.A. Tweddle // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2012. – No 17 (4). – P. 207–215.

55. Goodman, L.R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT scanning of the chest / L.R. Goodman // *Radiol Clin North Am*. – 2010. – No 48 (1). – P. 1–7.

56. Hiorns, M.P. Radiology of neuroblastoma in children / M.P. Hiorns, C.M. Owens // *Eur Radiol*. – 2001. – No 11 (10). – P. 2071–2081.

57. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery / B.H. Kushner, S. Wolden, M.P. LaQuaglia [et al.] // *J Clin*

Oncol. – 2001. – No 19 (11). – P. 2821–2828.

58. Image-defined risk factor assesment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection / S. Irtan, H.J. Brisse, V. Minard-Colin [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – No 62 (9). – P. 1543–1549.

59. Image-defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma / A. Pohl, M. Erichsen, M. Stehr [et al.] // *Klin Padiatr*. – 2016. – No 228 (3). – P. 118–123.

60. Image-defined risk factors for nephrectomy in patients undergoing neuroblastoma resection / I.I. Lim, D.A. Goldman, B.A. Farber [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2016. – No 51 (6). – P. 975–980.

61. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes / S. Avanzini, L. Pio, G. Ermino [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2017. – No 64 (11).

62. Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma / D. von Allmen, A.M. Davidoff, W.B. London [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2017. – No 35 (2). – P. 208–216.

63. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group / T. Monclair, V. Mosseri, G. Cecchetto [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – No 62 (9). – P. 1536–1542.

64. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma / G.M. Brodeur, R.C. Seeger, A. Barrett [et al.] // *J Clin Oncol*. – 1988. – No 6 (12). – P. 1874–1881.

65. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project / H.J. Brisse, M.B. McCarville, C. Granata [et al.] // *Radiology* – 2011. – No 261 (1). – P. 243–257.

66. Irwin, M.S. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine / M.S. Irwin, J.R. Park // *Pediatr Clin North Am*. – 2015. – No 62 (1). – P. 225–256.

67. Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy: implications for the timing of surgery / I. Medary, D. Aronson, N.K. Cheung [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 1996. – No 3 (6). – P. 521–525.
68. Kushner, B.H. Neuroblastoma. A disease requiring a multitude of imaging studies / B.H. Kushner // *J Nucl Med.* – 2004. – No 45 (7). – P. 1172–1188.
69. Laparoscopic resection of neuroblastomas in low- to high-risk patients without image-defined risk factors is safe and feasible / C. Shirota, T. Tainaka, H. Uchida [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2017. – No 17 (1). – P. 71.
70. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95- S and NB97 / B. Hero, T. Simon, R. Spitz [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – No 26 (9). – P. 1504–1510.
71. Lowe, R.E. Computed tomographic evaluation of Wilms tumor and neuroblastoma / R.E. Lowe, M.D. Cohen // *Radiographics.* – 1984. – No 4 (6). – P. 915–928.
72. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques / C.M. Sofka, R.C. Semelka, N.L. Kelekis [et al.] // *Magn Reson Imaging.* – 1999. – No 17 (2). – P. 193–198.
73. Maris, J.M. Recent advances in neuroblastoma / J.M. Maris // *N Engl J Med.* – 2010. – No 362 (23). – P. 2202–2211.
74. McCarville, M.B. Imaging neuroblastoma: what the radiologist needs to know / M.B. McCarville // *Cancer Imaging.* – 2011. – No 11(1A). – P. S44–47.
75. Mehta, K. Imaging neuroblastoma in children / K. Mehta, J.O. Haller, A.C. Legasto // *Crit Rev Comput Tomogr.* – 2003. – No 44 (1). – P. 47–61.
76. Metastatic neuroblastoma in children older than one year: prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system / A. Suc, J. Lumbroso, H. Rubie [et al.] // *Cancer.* – 1996. – No 77 (4). – P. 805–811.
77. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival / S.G. DuBois, Y. Kalika, J.N. Lukens [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 1999. – No 21 (3). – P. 181–189.
78. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy / S.E. Sharp, A.T. Trout, B.D. Weiss, M.J. Gelfand // *Radiographics.* – 2016. – No 36 (1). – P. 258–278.

79. Miller, R.W. Childhood cancer / R.W. Miller, J.L. Young Jr, B. Novakovic // *Cancer*. – 1995. – No 75 (1 Suppl). – P. 395–405.
80. Minimally invasive surgery of neuroblastic tumors in children: Indications depend on anatomical location and image-defined risk factors / S. Irtan, H.J. Brisse, V. Minard-Colin [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – No 62 (2). – P. 257–261.
81. Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases / L. Pio, T. Blanc, T. de Saint Denis [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2019. – No 66 (Suppl 3). – P. e27670.
82. Neuroblastoma / J.M. Maris, M.D. Hogarty, R. Bagatell, S.L. Cohn // *Lancet*. – 2007. – No 369 (9579). – P. 2106–2120.
83. Neuroblastoma / K.K. Matthay, J.M. Maris, G. Schleiermacher [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – No 2 – P.16078.
84. Neuroblastoma: Biology and molecular and chromosomal pathology / M. Schwab, F. Westermann, B. Hero, F. Berthold // *Lancet Oncol*. – 2003. – No 4 (8). – P. 472–480.
85. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging / D.D. Stark, A.A. Moss, R.C. Brasch [et al.] // *Radiology*. – 1983. – No 148 (1). – P. 101–105.
86. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation / G.J. Lonergan, C.M. Schwab, E.S. Suarez, C.L. Carlson // *Radiographics*. – 2002. – No 22 (4). – P. 911–934.
87. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: role of radiologist / C. Lanza, V. Galeazzi, N. Carboni [et al.] // *Gland Surg*. – 2019. – No 8 (Suppl 3). – P. S168–S177.
88. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors / A.A. Ahmed, L. Zhang, N. Reddivalla, M. Hetherington // *Pediatr Hematol Oncol*. – 2017. – No 34 (3). – P. 165–185.
89. Neuroblastoma presenting like a Wilms' tumor with thrombus in inferior vena cava and pulmonary metastases: a case series / G. Gaetan, A. Ouimet, C. Lapierre [et al.] // *Springerplus*. – 2014. – No 3. – P. 351.
90. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status / T. Simon, R. Spitz, A. Faldum [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2004. – No 26 (12).

– P. 791–796.

91. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – No 92 (3). – P. 205–216.

92. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review / N.E. Nour-Eldin, O. Abdelmonem, A.M. Tawfik [et al.] // *Magn Reson Imaging.* – 2012. – No 30 (7). – P. 893–906.

93. Prenatally diagnosed neuroblastoma / S. Acharya, S. Jayabose, S.J. Kogan [et al.] // *Cancer.* – 1997. – No 80 (2) – P. 304–310.

94. Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation / Y. Le Manach, G. Collins, R. Rodseth [et al.] // *Anesthesiology.* – 2016. – No 124 (3). – P. 570–579.

95. Pulmonary metastasis at diagnosis of neuroblastoma in pediatric patients: CT findings and prognosis / B.F. Kammen, K.K. Matthay, P. Pacharn [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2001. – No 176 (3). – P. 755–759.

96. Radiation dose levels in pediatric chest CT: experience in 499 children evaluated with dual-source single-energy CT / R.J. Martine, T. Santangelo, L. Colas [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2017. – No 47 (2). – P. 161–168.

97. Radiation Dose Reduction at Pediatric CT: Use of Low Tube Voltage and Iterative Reconstruction / Y. Nagayama, S. Oda, T. Nakaura [et al.] // *Radiographics.* – 2018. – No 38 (5). – P. 1421–1440.

98. Radiation dose reduction with hybrid iterative reconstruction for pediatric CT / S. Singh, M.K. Kalra, A.S. Shenoy-Bhangle [et al.] // *Radiology.* – 2012. – No 263 (2). – P. 537–546.

99. Radically different treatment recommendations for newly diagnosed neuroblastoma: pitfalls in assessment of risk / B.H. Kushner, M.P. LaQuaglia, K. Kramer, N.K. Cheung // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2004. – No 26 (1). – P. 35–39.

100. Refining interpretation of MIBG scans in children / F. Bonnin, J. Lumbroso, F. Tenenbaum [et al.] // *J Nucl Med.* – 1994. – No 35 (5). – P. 803–810.

101. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial / T. Simon, B. Hero, G. Benz-Bohm [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2008. – No 50 (5). – P. 965–969.
102. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment / G.M. Brodeur, J. Pritchard, F. Berthold [et al.] // *J Clin Oncol*. – 1993. – No 11 (8). – P. 1446–1477.
103. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement from the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting / J.R. Park, R. Bagatell, S.L. Cohn [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2017. – No 35 (22). – P. 2580–2587.
104. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review / S.R. Moonesinghe, M.G. Mythen, P. Das [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – No 119 (4). – P. 959–981.
105. Role of surgery in localized initially unresectable neuroblastoma / G. Ahmed, M. Fawzy, H. Elmenawi [et al.] // *J Pediatr Urology*. – 2018. – No 14 (3). – P. 231–236.
106. Rufini, V. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications / V. Rufini, B. Shulkin // *Q J Nucl Med Mol Imaging*. – 2008. – No 52 (4). – P. 341–350.
107. Sandoval, J.A. Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors / J.A. Sandoval, L.H. Malkas, R.J. Hickey // *Int J Mol Sci*. – 2012. – No 13(1). – P. 1126–1153.
108. Schleiermacher, G. Recent insights into the biology of neuroblastoma / G. Schleiermacher, I. Janoueix-Lerosey, O. Delattre // *Int J Cancer*. – 2014. – No 135 (10). – P. 2249–2261.
109. Siegel, M.J. MR imaging of neuroblastic masses / M.J. Siegel, A. Jaju // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. – 2008. – No 16 (3). – P. 499–513.
110. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma / P. Günther, S. Holland-Cunz, C.J. Schupp [et al.] // *Eur J Pediatr Surg*. – 2011. – No 21 (5). – P. 314–317.
111. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome / M.P. La Quaglia, B.H. Kushner, G. Heller [et al.] // *J Pediatr Surg*.

– 1994. – No 29 (8). – P. 1162–1165.

112. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group / M.J. Siegel, H. Ishwaran, B.D. Fletcher [et al.] // *Radiology*. – 2002. – No 223 (1). – P. 168–175.

113. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group / G. Cecchetto, V. Mosseri, B. De Bernardi [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2005. – No 23 (33). – P. 8483–8489.

114. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by International Neuroblastoma Pathology Committee / H. Shimada, I.M. Ambros, L.P. Dehner [et al.] // *Cancer*. – 1999. – No 86 (2). – P. 349–363.

115. The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI / W.E. Berdon, C. Ruzal-Shapiro, S.J. Abramson, J. Garvin // *Urol Radiol*. – 1992. – No 14 (4). – P. 252–262.

116. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma / M.P. La Quaglia, B.H. Kushner, W. Su [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2004. – No 39 (3). – P. 412–417.

117. The International neuroblastoma pathology classification (The Shimada system) / H. Shimada, I.M. Ambros, L.P. Dehner [et al.] // *Cancer*. – 1999. – No 86 (2). – P. 364–372.

118. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report / S.L. Cohn, A.D. Pearson, W.B. London [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – No 27 (2). – P. 289–297.

119. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report / T. Monclair, G.M. Brodeur, P.F. Ambros [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – No 27 (2). – P. 298–303.

120. The many faces of neuroblastoma / R. David, N. Lamki, S. Fan [et al.] // *Radiographics*. – 1989. – No 9 (5). – P. 859–882.

121. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States / A. Grovas, A. Fremgen, A. Rauck [et al.] // *Cancer*. – 1997. – No 80 (12).

– P. 2321–2332.

122. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma / R.C. Shamberger, E.I. Smith, V.V. Joshi [et al.] // *J Pediatr Surg.* –1998. – No 33 (2). – P. 161–164.

123. The transmanubrial approach: a new operative approach to cervicothoracic neuroblastoma in children / F. Sauvat, H. Brisse, P. Magdeleinat [et al.] // *Surgery.* – 2006. – No 139 (1). – P. 109–114.

124. Tolbert, V.P. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment / V.P. Tolbert, K.K. Matthay // *Cell Tissue Res.* – 2018. – No 372 (2). – P. 195–209.

125. Treatment and outcome of adult-onset neuroblastoma / M. Suzuki, B.H. Kushner, K. Kramer [et al.] // *Int J Cancer.* – 2018. – No 143 (5). – P. 1249–1258.

126. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group / B. De Bernardi, V. Mosseri, H. Rubie [et al.] // *Cancer.* – 2008. – No 99 (7). – P. 1027–1033.

127. Tsuchida, Y. Surgery in pediatric solid tumors with special reference to advanced neuroblastoma / Y. Tsuchida, M. Kaneko // *Acta Pediatr Taiwan.* – 2002. – No 43 (2). – P. 67–71.

128. Two cases of pediatric neuroblastoma with tumor thrombus in the inferior vena cava / R. Bagatell, E. Morgan, C. Cosentino, L. Whitesell // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2002. – No 24 (5). – P. 397–400.

129. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract / V.A. Caiulo, S. Caiulo, C. Gargasole [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – No 27 (6). – P. 949–953.

130. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma / C.C. Swift, M.J. Eklund, J.M. Kraveka, A.L. Alazraki // *Radiographics.* – 2018. – No 38(2). – P. 566–580.

131. Urine catecholamine levels as diagnostic markers for neuroblastoma in a defined population: implications for ophthalmic practice / S.J. Smith, N.N. Diehl, B.D. Smith, B.G. Mohny // *Eye (Lond).* – 2010. – No 24 (12). – P.1792–1796.

132. Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan / S. Fumino, K. Kimura, T. Iehara [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2015. – No 50 (12). – P. 2102–2106.
133. Westermann, F. Genetic parameters of neuroblastomas / F. Westermann, M. Schwab // *Cancer Lett.* – 2002. – No 184 (2). – P. 127–147.
134. Whole-body fast inversion recovery MR imaging of small cell neoplasms in pediatric patients: a pilot study / A. Mazumdar, M.J. Siegel, V. Narra [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2002. – No 179 (5). – P. 1261–1266.
135. Winkler, H. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives / H. Winkler, R. Fischer-Colbrie // *Neuroscience.* – 1992. – No 49 (3). – P. 497–528.