

Роль хирургического лечения при терапии пациентов с нейробластомой сложной анатомической локализации

М.Н. Сухов¹, С.В. Соколов¹, А.Г. Нарбутов¹, И.П. Лывина¹, Е.С. Андреев²,
Н.И. Пономарева¹, Е.В. Скоробогатова¹, И.А. Брызжева¹, Т.Н. Комарова¹, М.В. Исаева¹

¹ Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Высоким риском осложнений, угрожающих жизни пациента, характеризуются хирургические вмешательства при опухолях, находящихся в контакте с крупными магистральными сосудами. Планирование удаления первичного очага нейробластомы (НБ) при подобной локализации новообразования включает определение сроков и метода операции, необходимого объема резекции, прогнозирование осложнений, разработку путей их предотвращения и купирования. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В исследовании представлены результаты комплексного лечения 11 детей с НБ торакоабдоминальной локализации в возрасте от 9 до 55 мес.; 7 (64%) из них стратифицированы в группу высокого риска; 3 (27%) – промежуточного, 1 (9%) – низкого риска согласно критериям протокола NB-2004. Проведен анализ результатов в зависимости от особенностей операции и течения раннего послеоперационного периода. Количество вариантов синтопии опухоли, соответствовавших критериям риска при визуализации, выявленным по результатам компьютерной томографии с контрастным усилением, находилось в диапазоне от 2 до 7 (медиана – 5). Медиана объема удаленной части опухоли составила 95% (интерквартильный размах – от 92 до 98%). Среди интраоперационных осложнений отмечены травмы: стенки аорты – 1 (9%) случай; верхней брыжеечной вены – 1 (9%); правой почечной вены – 2 (18%); левой почечной вены – 2 (18%); нижней полой вены – 2 (18%) случая, которые были ушиты без выявления впоследствии нарушений гемодинамики и функции органов. Осложнения в раннем послеоперационном периоде: частичная спаечная кишечная непроходимость – 1 (9%) случай, тромбоз почечной артерии – 1 (9%), тромбоз нижней полой вены – 1 (9%), панкреонекроз – 1 (9%) случай. Повторные операции были проведены у 2 детей: нефрэктомия – у ребенка с тромбозом почечной артерии на 4-е сутки после операции и панкреатоюностомия – на 74-е сутки после операции у пациента с панкреонекрозом. Среди пациентов из групп промежуточного и высокого рисков бессобытийная 2-летняя выживаемость составила 50%; общая 2-летняя выживаемость – 88%. Достоверной связи прогноза заболевания с длительностью купирования послеоперационных осложнений ($p = 0,53$) и объемом резекции ($p = 0,46$) не получено. Для проведения анализа выбраны самые сложные хирургические случаи, их количество крайне мало, но достаточно для применения непараметрических статистических методов. Хирургическое вмешательство и послеоперационное наблюдение детей с НБ торакоабдоминальной локализации следует осуществлять бригадой, имеющей опыт подобных операций, владеющей техникой сосудистого шва, с предварительной оценкой критериев риска при визуализации. Целью операции должна быть резекция, направленная на циторедукцию и устранение масс-эффекта, без стремления к удалению всех участков опухоли.

Ключевые слова: нейробластома, дети, диагностика, хирургическое лечение, прогноз

Сухов М.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 39–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-39-48

The role of surgery in treatment of patients with neuroblastoma of difficult anatomical localization

M.N. Sukhov¹, S.V. Sokolov¹, A.G. Narbutov¹, I.P. Lyvina¹, E.S. Andreev², N.I. Ponomareva¹,
E.V. Skorobogatova¹, I.A. Bryzheva¹, T.N. Komarova¹, M.V. Isaeva¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

High risk of life threatening complications is distinctive for surgery of tumors, which are in contact with large main vessels. Planning for the removal of the primary focus of neuroblastoma (NB), characterized by similar localization, includes determining the timing and method of the operation, the required resection volume, predicting complications, developing ways to prevent them and relieve them. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Board of N.I. Pirogova of Russian National Research Medical University. The results of complex treatment of 11 children with NB of thoracoabdominal localization,

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 26.08.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Соколов Сергей Вячеславович,
канд. мед. наук, врач – детский
хирург Российской детской клини-
ческой больницы ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России.

Адрес: 119571, Москва, Ленинский
проспект, 117

E-mail: sokolov_sergey@inbox.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Received 26.08.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Sergey V. Sokolov, MD, pediatric
surgeon of the Russian Children's
Clinical Hospital of the Pirogov
Russian National Research Medical
University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation.
Address: Russia 119571, Moscow,
Leninsky prosp., 117
E-mail: sokolov_sergey@inbox.ru

aged from 9 to 55 months, are present in the research. 7 (64%) of them were stratified into a high-risk group, 3 (27%) – intermediate, 1 (9%) – low, according to the criteria of the NB-2004 protocol. The results were analyzed depending on the features of the operation and the course of the early postoperative period. The number of variants of tumor syntropy which coincided image-defined risk factors, revealed by computed tomography with contrast enhancement, was in the range from 2 to 7 (median – 5). The median volume of the removed part of the tumor was 95% (range from 92 to 98%). Among intraoperative complications aortic wall (1 (9%) observation), superior mesenteric vein (1 (9%) observation), right renal vein (2 (18%) observations), left renal vein (2 (18%) observations), inferior vena cava (2 (18%) observations) injury should be noted, which were sutured without subsequently detected hemodynamic disturbances and organ function. Complications in the early postoperative period were: partial ileus (1 (9%) observation), renal artery thrombosis (1 (9%) observation), inferior vena cava thrombosis (1 (9%) observation), pancreatic necrosis (1 (9%) observation). They demanded reoperation in two children: nephrectomy in a child with renal artery thrombosis at the fourth postoperative day and performing of anastomosis between the pancreas and small intestine at the 74 postoperative day in a patient with pancreatic necrosis. Among patients in the intermediate and high-risk groups, the event-free two-year survival rate was 50%, the total two-year survival rate was 88%. The prognosis of the disease does not reliably correlate with the duration of the relief of postoperative complications ($p = 0.53$) and the resection volume ($p = 0.46$). Surgical intervention and postoperative observation in children with NB of thoracoabdominal localization should be carried out by a team that has experience of similar operations, owning vascular suture technique, with a preliminary assessment of the image-defined risk factors. The purpose of the operation should be a resection aimed at cytoreduction and elimination of the mass-effect, without striving to remove all areas of the tumor.

Key words: neuroblastoma, children, diagnostics, surgical management, prognosis

Sukhov M.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 39–48.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-39-48

Успешное лечение детей, страдающих нейробластомой (НБ), на современном этапе может быть обеспечено лишь благодаря строгому соблюдению принципа риск-адаптированной терапии. Своевременная и детальная стратификация пациентов позволяет с успехом применять интенсивную комбинированную терапию для повышения эффективности лечения у одних больных и избегать неоправданно агрессивной тактики у других [1, 2]. Так, большим количеством исследований обоснована целесообразность формирования группы наблюдения при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов. Общая 5-летняя выживаемость у данной категории пациентов составляет 97–100%, бессобытийная 5-летняя выживаемость – 87–97% [3, 4].

С другой стороны, в группах промежуточного и высокого риска, помимо контроля сроков и дозового режима препаратов на этапах химиотерапии, следует учитывать улучшение результатов в случае использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, биологической и лучевой терапии. Индивидуальный подход с учетом всех возможных факторов помогает добиться уровня общей 5-летней выживаемости 43–65%, бессобытийной 5-летней выживаемости – 23–50% [5–9].

Факторы, имеющие прямую взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом, – возраст пациента на момент диагностики заболевания, стадия, содержание нейронспецифической энolahзы (НСЕ). Доказано снижение общей и бессобытийной выживаемости при выявлении амплификации *MYCN*, хромосомных aberrаций *1p* и *11q*, а также структурных изменений в других генах [1, 2, 8, 10]. В ряде исследований определена неблагоприятная роль первичного метастазирования в легкие [9], кости [6], полиплоидности хромосом в клетках опухоли [10]. С определенной достоверностью о перспективах лечения

можно судить на основании первичного ответа опухоли на химиотерапию [6, 9, 11].

Хирургическое лечение играет важную роль в локальном контроле НБ как солидной опухоли. Операция позволяет произвести механическую циторедукцию в первичном и метастатических очагах [12, 13], снижая риск формирования резистентности к химиотерапии [14, 15], устранить масс-эффект прогрессирующего новообразования, а также деформации, обусловленные склеротическими изменениями тканей в случае хорошего ответа на химиотерапию.

Лапароскопические и торакоскопические операции дают возможность выполнять обширные резекции и тотальное удаление НБ без повышенного риска осложнений. Однако применение данной технологии ограничено в случае распространенности патологического процесса либо инвазии опухоли в окружающие органы и крупные сосуды [16, 17]. Метод выбора у таких пациентов – «открытые» доступы, которые хотя и обеспечивают хорошие условия в операционном поле для контроля удаления новообразования, травматичны и не исключают риск фатальных осложнений [18, 19].

Среди других вопросов, остающихся предметом дискуссии при планировании хирургического лечения у пациентов с НБ, – сроки вмешательства, радикальность резекции, прогнозирование периперационных рисков [5, 7, 11–14, 20, 21].

Цель исследования: изучение роли хирургического удаления первичного очага нейробластомы сложной анатомической локализации с учетом периперационных рисков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основу

исследования составили клинические наблюдения в группе 11 детей с НБ торакоабдоминальной локализации, получавших лечение в отделении микрохирургии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с апреля 2015 по июль 2018 года. Среди них было 6 (55%) мальчиков и 5 (45%) девочек. Возраст пациентов к моменту хирургического лечения составлял от 9 до 55 мес. (медиана – 22 мес.; интерквартильный размах – от 15 до 52 мес.). Анализ клинических данных проводили на основании анамнеза, представленного в сопроводительной документации из лечебных учреждений, выполнявших первичную диагностику, а также результатов собственных исследований.

В исследуемой выборке 3-я стадия заболевания согласно INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) [22] констатирована у 5 (45%) пациентов; 4-я стадия – у 6 (55%). Очаги отдаленных метастазов выявлены в периферических лимфоузлах (6 наблюдений), костях (2 наблюдения), костном мозге (6 наблюдений), легких (2 наблюдения), яичке (1 наблюдение), в мягких тканях височной области, орбиты, левого бедра (1 наблюдение).

Амплификация *MYCN* выявлена в 5 (50%) из 10 проведенных исследований. У одного пациента данное исследование не выполнено, но на основании других факторов группа риска определена у него как высокая. Делеция *1p* хромосомы выявлена в 6 (67%) из 9 проведенных исследований и определила отнесение к промежуточной группе риска одного ребенка с 3-й стадией заболевания. Таким образом, к группе высокого риска согласно критериям протокола NB-2004 [1] отнесены 7 (64%) детей; промежуточный риск констатирован у 3 (27%), низкий – у 1 (9%) пациента.

MIBG-сцинтиграфия выполнена у 7 (64%) пациентов. Исследование выявило очаги патологического накопления радиофармацевтического препарата у 6 детей; в одном наблюдении гистологически подтвержденная опухоль симпатической нервной системы была MIBG-негативна.

Медиана концентрации НСЕ при первичной диагностике составила 251 нг/мл (интерквартильный размах – от 151 до 322 нг/мл).

Особое внимание было уделено оценке распространенности опухолевого процесса с учетом факторов риска, выявляемых при визуализации (*Image-Defined Risk Factors – IDRF*) [23], как наиболее значимых для определения потенциальных осложнений и контроля результатов хирургического вмешательства (рисунк 1).

Для верификации опухоли на инициальном этапе выполняли биопсию посредством лапароскопии – у 6 (54%) пациентов; параректальной лапаротомии – у 2 (18%); поперечной лапаротомии – у 2 (18%); торакоскопии – у 1 (9%) пациента.

Все дети поступили в стационар для проведения хирургического этапа лечения после курса неoadъювантной полихимиотерапии по протоколу NB-2004 [1], в том числе один пациент группы низкого риска. На фоне лечения стабилизация достигнута у 1 (9%) пациента; смешанный ответ – у 2 (18%); частичный ответ – у 4 (36%); очень хороший частичный ответ – у 4 (36%) детей, что определялось в соответствии с международными критериями на основании степени регрессии опухоли в первичном и метастатических очагах [22].

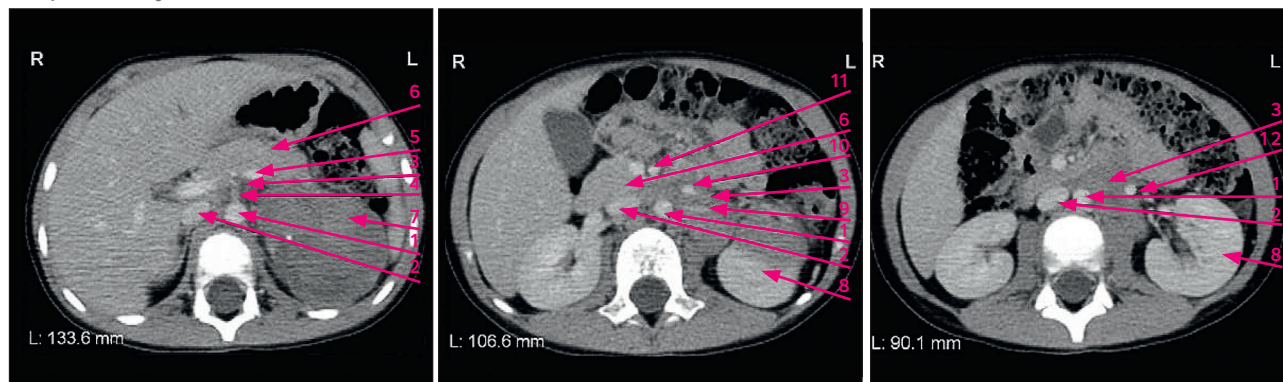
В исследованной группе преобладала забрюшинная локализация НБ – 8 (73%) наблюдений: у 4 (50%) пациентов – справа, у 4 (50%) – слева. В 1 (9%) наблюдении опухоль располагалась в

Рисунок 1

МСКТ брюшной полости с контрастным усилением пациентки В., 4 года; стрелками обозначены: 1 – аорта; 2 – нижняя полая вена; 3 – опухоль; 4 – чревный ствол; 5 – селезеночная артерия; 6 – поджелудочная железа; 7 – селезенка; 8 – левая почка; 9 – левая почечная артерия; 10 – левая почечная вена; 11 – верхняя брыжеечная артерия; 12 – левая гонадная вена

Figure 2

MSCT of the abdominal cavity with contrast enhancement, patient V., 4 years; the arrows indicate: 1 – Aorta; 2 – Lower vena cava; 3 – Tumor; 4 – Celiac trunk; 5 – Splenic artery; 6 – Pancreas; 7 – Spleen; 8 – Left kidney; 9 – Left renal artery; 10 – Left renal vein; 11 – Superior mesenteric artery; 12 – Left gonadal vein



заднем средостенье; в 2 (18%) – забрюшинно паравертебрально слева с распространением из поддиафрагмального пространства в грудную полость.

Для доступа к очагу срединную лапаротомию применяли у 6 (55%) пациентов; поперечную реллапаротомию после предшествовавшей ревизии и открытой биопсии выполнили у 2 (18%) детей; первичная поперечная лапаротомия – у 1 (9%); при торакальной локализации у 1 ребенка доступ осуществляли посредством боковой торакотомии; 1 пациенту с левосторонней НБ забрюшинного пространства и ипсилатеральным метастатическим поражением диафрагмального отдела плевры произведена параректальная лапарофреникотомия.

Осложнения хирургического лечения группировали на основании классификации *Dindo–Clavien* [24].

Математические расчеты и статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ *Microsoft Excel 2007* и *Statistica (v10.0)*. Сравнение количественных данных проводили с применением критерия Манна–Уитни. Частоту встречаемости бинарных признаков сравнивали с помощью двустороннего критерия Фишера; при множественном сравнении частот вычисляли критерий χ^2 по методу Пирсона. Взаимосвязь признаков выявляли методом ранговой корреляции Спирмена. Общую и бессобытийную выживаемость оценивали с использованием метода Каплана–Майера. Полученные

Таблица 1

Вовлечение магистральных сосудов в опухоль, выявленное интраоперационно

Table 1

Involvement of major vessels in the tumor, revealed intraoperatively

Сосуд Vessel	1/4	2/4	3/4	4/4	Всего Total n = 11
Нижняя полая вена Inferior vena cava	1	2	3	1	7 (64%)
Аорта Aorta	1	2	1	5	9 (82%)
Левая почечная вена Left renal vein	–	1	1	6	8 (73%)
Левая почечная артерия Left renal artery	–	–	1	8	9 (82%)
Правая почечная вена Right renal vein	2	–	2	3	7 (64%)
Правая почечная артерия Right renal artery	2	–	2	4	8 (73%)
Чревный ствол Celiac trunk	1	–	–	6	7 (64%)
Воротная вена Portal vein	2	1	–	–	3 (27%)
Селезеночная вена Splenic vein	–	4	–	–	4 (36%)
Верхняя брыжеечная вена Superior mesenteric vein	–	–	–	4	4 (36%)
Верхняя брыжеечная артерия Superior mesenteric artery	1	–	–	7	8 (73%)
Нижняя брыжеечная артерия Inferior mesenteric artery	–	–	–	4	4 (36%)
Нижняя брыжеечная вена Inferior mesenteric vein	–	1	–	–	1 (9%)
Левая подвздошная артерия Left iliac artery	–	–	1	1	2 (18%)
Левая подвздошная вена Left iliac vein	–	–	1	–	1 (9%)
Итого Total	10	11	12	79	82

Примечание: 1/4 – контакт опухоли с сосудом без охвата; 2/4 – охват до половины окружности сосуда опухолью; 3/4 – подковообразный охват сосуда опухолью; 4/4 – циркулярный охват сосуда опухолью.

Notes: 1/4 – contact of the tumor with the vessel without coverage; 2/4 – coverage up to half the circumference of the vessel with a tumor; 3/4 – horseshoe tumor coverage of the vessel; 4/4 – circular tumor coverage of the vessel.

результаты следует соотносить с генеральной совокупностью с учетом низкой статистической значимости представленных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество вариантов синтопии опухоли, подпадающих под критерии риска, обнаруженных при помощи методов визуальной диагностики во время инициального исследования, составило от 4 до 8 (медиана – 6; интерквартильный размах – от 5 до 8), перед операцией – от 2 до 7 (медиана – 5; интерквартильный размах – от 3 до 6).

Среди факторов риска, обнаруженных перед операцией, следует отметить вовлечение в опухолевый процесс крупных магистральных сосудов у всех пациентов. Поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено при визуальной диагностике в 8 (73%) наблюдениях: поджелудочной железы – 7 (64%), двенадцатиперстной кишки – 5 (45%), печени – 1 (9%), почек – 4 (36%), мочеточников – 5 (45%), тонкой кишки – 3 (27%), толстой кишки – 2 (18%) наблюдения. У пациента с НБ заднего средостения в опухолевый процесс была вовлечена левая подключичная артерия с охватом более половины сосуда, трахея, легкое, что подтверждено интраоперационной ревизией. Вовлечение крупных сосудов при абдоминальной локализации (10 наблюдений), выявленное интраоперационно, представлено в *таблице 1*.

Среди повреждений крупных сосудов имели место травмы: стенки аорты – 1 (9%) наблюдение, верхней брыжеечной вены – 1 (9%); правой почечной вены – 2 (18%), левой почечной вены – 2 (18%), нижней поллой вены – 2 (18%) наблюдения, которые

были ушиты без выявления впоследствии нарушений гемодинамики и функции органов. Следует отметить, что инвазивный рост опухоли в стенку сосуда, даже при контакте с ним без деформации, создавал значительные трудности при выделении и у ряда больных приводил к развитию осложнений. Сосудистый шов был выполнен 10 раз у 5 (45%) больных.

В 1 (9%) наблюдении при повреждении нижней поллой вены, несмотря на интраоперационную и послеоперационную гепаринотерапию, отмечено формирование пристеночного тромба и стеноза без клинических проявлений венозной недостаточности нижних конечностей и тазовых органов. Последующее лечение продолжено консервативными методами. В 1 (9%) наблюдении выполнена перевязка левой гонадной вены; в 1 (9%) – ветви нижней брыжеечной артерии, не имевшие клинических последствий. В 1 (9%) наблюдении при выделении левой почечной ножки был выявлен тромб в сегментарной артерии верхнего полюса: выполнены артериотомия, тромбэктомия. По данным доплероскопии, в послеоперационном периоде наблюдалось отсутствие кровотока в изолированном участке верхнего полюса (28 × 16 мм). Впоследствии прогрессирования ишемии, нарушения функции почки, артериальной гипертензии не отмечено.

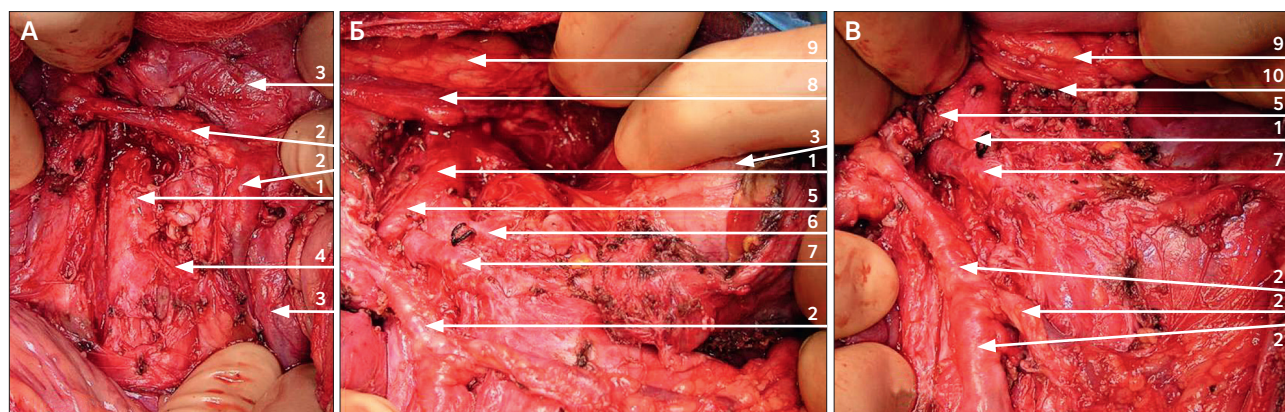
В 9 из 10 случаев опухоль забрюшинного пространства произрастала из надпочечника, в связи с чем выполняли адреналэктомию. Прорастание опухоли в ткань почки наблюдалось у 4 больных; в 3 случаях частичная краевая резекция признана достаточной. У одного ребенка дооперационно выявили субтотальную деструкцию опухолью паренхимы почки со снижением функции до критических

Рисунок 2

Субтотальная (93%) резекция опухоли забрюшинного пространства у пациентки В., 4 года: **А, Б** – на этапах удаления; **В** – после удаления; стрелками обозначены: 1 – аорта; 2 – нижняя брыжеечная вена; 3 – опухоль; 4 – нижняя брыжеечная артерия; 5 – верхняя брыжеечная артерия; 6 – левая почечная артерия; 7 – левая почечная вена; 8 – селезеночные сосуды; 9 – поджелудочная железа; 10 – левая почка

Figure 2

Operation: Subtotal (93%) resection of the retroperitoneal tumor, patient V., 4 years. **A, Б** – At the stages of removal; **В** – After deletion. Arrows indicate: 1 – Aorta; 2 – Lower mesenteric vein; 3 – Tumor; 4 – Lower mesenteric artery; 5 – Superior mesenteric artery; 6 – Left renal artery; 7 – Left renal vein; 8 – Splenic vessels; 9 – Pancreas; 10 – Left kidney



значений; поражение было подтверждено визуально во время операции; выполнена туморнефрэктомия.

Медиана объема удаленной части новообразования составила 95% (интерквартильный размах – от 92 до 98%). У 8 (73%) детей проведено субтотальное удаление, среди них менее 90% опухоли было резецировано у одного ребенка; от 90 до 95% – у 7 детей; в 3 (36%) случаях удалось выполнить макроскопически тотальную резекцию (более 95%) новообразования с регионарными лимфоузлами [25].

Ввиду инвазии опухолью окружающих тканей были оставлены рубцово-измененные участки, непосредственно прилежащие к стенке левой почечной вены, – 6 (54%) случаев; левой почечной артерии – 5 (45%); нижней полой вены – 3 (27%); левой подключичной вены – 1 (9%); левой подвздошной артерии – 1 (9%) случай. Было решено отказаться от резекции с целью радикального удаления патологической ткани в поджелудочной железе у 6 (55%) пациентов; в стенке двенадцатиперстной кишки – у одного пациента. Этапы резекции НБ забрюшинного пространства представлены на *рисунке 2*.

Продолжительность операции колебалась от 90 до 315 мин (медиана – 223 мин, интерквартильный размах – от 170 до 255 мин) и зависела от степени вовлеченности в патологический процесс магистральных сосудов. Объем интраоперационной кровопотери составил от 15 до 450 мл (медиана – 115 мл, интерквартильный размах – от 40 до 200 мл). Заместительная гемотрансфузия во время операции проведена у 2 (18%) больных.

В раннем послеоперационном периоде у 10 из 11 пациентов выполняли заместительную гемотрансфузию компонентов крови: только эритроцитарной массы – у 5 (45%) пациентов либо в сочетании со свежезамороженной плазмой – у 5 (45%). У 8 (73%) детей не зарегистрированы осложнения, угрожающие жизни, отсутствовала также потребность в повторном хирургическом вмешательстве.

В послеоперационном периоде 9 из 11 пациентов получали антикоагулянтную терапию с 1-х

суток длительностью от 5 до 14 дней (медиана – 8 дней, интерквартильный размах – от 6 до 12 дней). В 4 (36%) наблюдениях во время операции вводили гепарин в дозе 10 ЕД/кг.

Медиана длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии составила 2 суток (интерквартильный размах – от 1 до 3 суток). Применение наркотических анальгетиков в среднем требовалось в течение 3 суток (интерквартильный размах – от 2 до 7 суток). Дренажи из раневых полостей по завершении истечения экссудата удаляли преимущественно до 7 суток после операции (медиана – 6, интерквартильный размах – от 5 до 8 суток). У одного ребенка отмечено развитие хилоперитонеума на 6-е послеоперационные сутки; дренирование брюшной полости проводили в течение 23 суток, применяли частичное парентеральное питание; к этому сроку истечение хилезной жидкости прекратилось.

Среди осложнений зарегистрирован один случай некроза почки вследствие тромбоза левой почечной артерии. Во время релапаротомии на 4-е послеоперационные сутки обнаружили массивное диапедезное внутрибрюшное кровотечение, вероятно, обусловленное интенсивной антикоагулянтной терапией. Выполнена левосторонняя нефрэктомия. Осложнений со стороны правых почечных сосудов, нарушений функции контралатеральной почки при этом не выявлено.

У одного ребенка на 4-е сутки после операции, на фоне расширения диеты, возникли явления кишечной непроходимости, которые купированы консервативно.

Наиболее длительного лечения с многократными хирургическими вмешательствами потребовали последствия повреждения поджелудочной железы при резекции периаортальных участков нейробластомы у ребенка группы высокого риска. На 7-е сутки после операции были обнаружены признаки очагового панкреонекроза со скоплением жидкости в брюшной полости. Проводили дренирование очага на фоне антисекреторной, антибактериальной терапии. Прогрессирования некроза не наблюдалось,

Таблица 2

Зависимость результатов лечения от объема резекции

Table 2

The dependence of treatment results on resection volume

Признак Attribute	Прогрессия Progression n = 4	Стабилизация Stabilization n = 6	Значимость различий, p Significance of Differences, p
Тотальная резекция Total resection	1 (25%)	2 (33%)	0,78
Субтотальная резекция Subtotal resection	3 (75%)	4 (67%)	
Объем резекции (медиана; размах), % Resection volume (median; range), %	95; 90–97	93; 92–97	0,46

однако добиться прекращения скопления жидкости в брюшной полости не удалось. На 74-е сутки после резекции опухоли выполнена панкреатоцистостомия, симптомы купированы.

Ребенку, у которого имелось прорастание опухоли в позвоночный канал на уровне Th 8–12 позвонков без инвазии мозговых оболочек, произвели удаление паравerteбральных участков. В послеоперационном периоде, а также при дальнейшем наблюдении признаков блокады спинного мозга не выявлено. Продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде варьировала в значительных пределах – от 5 до 80 дней (медиана – 17 дней, интерквартильный размах – от 8 до 30 дней). Одному ребенку с 3-й стадией заболевания в группе низкого риска после удаления 97% опухоли адъювантную химиотерапию не проводили. За период наблюдения (42 мес.) продолженного локального роста опухоли, прогрессии заболевания у него не выявили. Остальные 10 (91%) детей переведены на следующий этап лечения.

Превышение интервала в 21 день между курсами неоадъювантной и адъювантной химиотерапии в связи с длительным купированием послеоперационных осложнений произошло у 4 (40%) из 10 пациентов. Перерыв в химиотерапии составил у них от 30 до 80 дней (медиана – 33 дня), при этом изменений в программе лечения не проводили, а редукцию доз осуществляли в соответствии с рекомендациями протокола NB-2004 [1].

Длительность послеоперационного наблюдения составляет от 10 до 46 мес. (медиана – 30, интерквартильный размах – от 19 до 39 мес.); в группе высокого риска медиана составила 35 мес. (от 15 до 41 мес.); в группе промежуточного риска – 29 мес. (от 19 до 39 мес.). Последующее лечение включало полихимиотерапию – у 10 (100%) пациентов;

аутотрансплантацию костного мозга и биологическую терапию – у 6 (60%); лучевую терапию – у 2 (20%).

Среди пациентов группы промежуточного риска прогрессия не зарегистрирована. В группе высокого риска метастатическая прогрессия возникла у 3 (42%) пациентов, комбинированная прогрессия – у 1 (14%) ребенка. Летальный исход наступил у 2 пациентов на фоне прогрессии заболевания. Анализ общей и бессобытийной выживаемости представлен на рисунках 3 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль хирургического вмешательства в настоящем исследовании определена с позиций влияния периоперационных осложнений на здоровье пациента и дальнейшую терапию, а также взаимосвязи объема резекции с вероятностью прогрессии заболевания.

Снижение риска осложнений хирургического вмешательства во многом определяется ответом опухоли на предшествующее лечение. Во всех наблюдениях отмечена положительная динамика на фоне неоадъювантной химиотерапии в виде регресса первичной опухоли к моменту операции на 17–98% (медиана – 78%, интерквартильный размах – от 50 до 92%). Медиана максимального линейного размера очага, по данным компьютерной томографии, при инициальном исследовании составила 107 мм (интерквартильный размах – от 92 до 125 мм); перед операцией – 78 мм (интерквартильный размах – от 40 до 85 мм).

Отмечено также уменьшение вовлеченности в патологический процесс крупных магистральных сосудов и жизненно важных органов. Количество факторов риска, по данным компьютерной

Рисунок 3

Анализ общей выживаемости: график Каплана–Майера

Figure 3

Analysis of overall survival. Kaplan–Meier's diagram

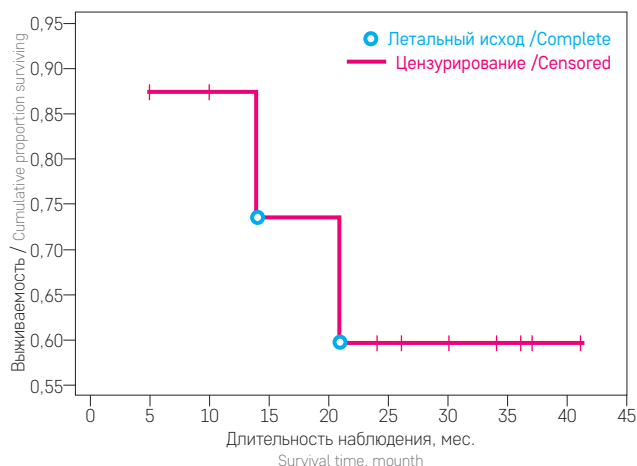
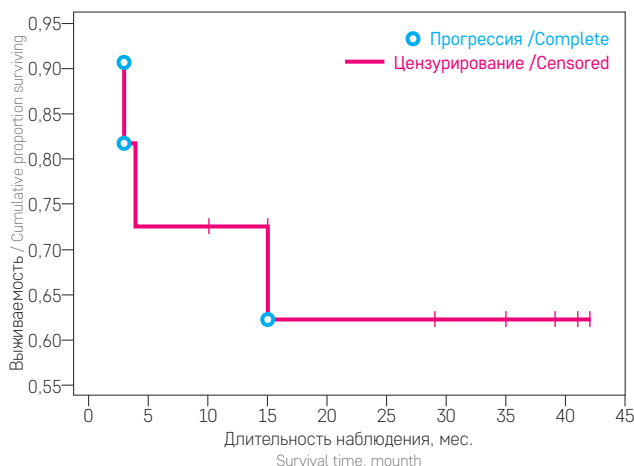


Рисунок 4

Анализ бессобытийной выживаемости: график Каплана–Майера

Figure 4

Analysis of event-free survival. Kaplan–Meier's diagram



томографии с контрастным усилением, снижалось на 1–3 (медиана – 2, интерквартильный размах – от 1 до 2) без статистически значимых различий ($p = 0,41$). Общее количество факторов риска, обнаруженное во время операции (медиана – 4, интерквартильный размах – от 2 до 6), было ниже, чем при оценке методов визуальной диагностики (медиана – 5, размах – от 3 до 6), без статистически значимой разницы ($p = 0,74$). При этом взаимосвязь между прямой и аппаратной визуализацией была значимо высокой ($r = 0,71$; $p = 0,03$).

Поскольку интерпретация результатов визуальных методов с контрастным усилением опухоли и сосудов позволяет объективно оценить дооперационную динамику размеров опухоли, осуществить прогнозирование риска операции, выбрать метод вмешательства, а также осуществлять контроль нерезецированных очагов на последующих этапах лечения, предпочтение следует отдавать именно данному способу.

Во всех представленных наблюдениях целью хирургического вмешательства была максимально возможная резекция опухоли вне зависимости от локализации и группы риска. Полноту удаления определяли визуально, без исследования опухолевых клеток в краях резекции, что допустимо в случае НБ [20]. Указанные показатели радикальности удаления опухоли были высокими в сравнении с данными других исследователей, сообщающих об объеме резекции, не превышающем 90% у четверти и более больных [18, 13].

В отношении влияния объема резекции первичного очага НБ на вероятность прогрессии заболевания до сих пор единого мнения не существует. Метаанализ 20 исследований с оценкой результатов лечения НБ при разных объемах резекции демонстрирует противоречивые точки зрения исследователей по данному вопросу [25]. В группе низкого риска наличие остаточных очагов опухоли не оказывает существенного влияния на дальнейшее течение заболевания [26]. Кроме того, тот факт, что летальность от хирургических осложнений у пациентов данной категории в 5 раз превышает риск смерти вследствие прогрессии заболевания [27], также свидетельствует об отсутствии необходимости радикального удаления. Авторы протокола NB-2004 рекомендуют воздержаться от повторной операции у пациентов этой группы наблюдения в случае повышенного риска хирургических осложнений, а при низком хирургическом риске выполнять вмешательство спустя не менее 1 года наблюдения [1]. В группах промежуточного и высокого рисков имеются данные о том, что радикальное удаление опухоли у пациентов с 4-й стадией существенно повышает вероятность благоприятного прогноза [20].

По результатам исследования NB-2004, значимое увеличение выживаемости после тотальной резекции по сравнению с частичной отмечено только при локальных формах опухоли [1]. Данная тенденция при лечении в рамках указанного протокола не выявлена у пациентов старше 18 мес., авторы не отмечают значимого влияния радикальной резекции на общую и бессобытийную выживаемость [28]. У пациентов группы высокого риска, получавших лечение по протоколу COG, при отсутствии ответа на индуктивную терапию роль радикального удаления опухоли была снижена [12]. При лечении в рамках протокола CCG не выявлено также значимых различий 5-летней бессобытийной выживаемости у пациентов с радикальной резекцией по сравнению с частичной [29]. Сравнение объемов резекции среди пациентов с прогрессией заболевания и без таковой в настоящем исследовании не выявило значимых различий (таблица 2).

При анализе осложнений 9 (82%) пациентов, включая ребенка с паретической кишечной непроходимостью, отнесены к группе II согласно классификации осложнений *Dindo–Clavien* [24]. Пациенты с панкреонекрозом и интраабдоминальным кровотечением на фоне лечения тромбоза почечной артерии отнесены к группе IV. Указанные осложнения не привели к снижению качества жизни пациентов, однако их лечение отсрочило дальнейшую специализированную терапию, что в ряде исследований рекомендуют рассматривать как фактор неблагоприятного прогноза [1, 18]. По результатам настоящего исследования статистически значимой корреляции длительности купирования послеоперационных осложнений с риском прогрессии заболевания не выявлено ($p = 0,53$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высоким риском повреждения крупных сосудов, возрастающим вследствие рубцовых изменений, развивающихся на фоне неоадьювантной химиотерапии, операция у пациентов данной категории и лечение в раннем послеоперационном периоде должны осуществляться бригадой врачей, имеющих опыт резекции солидных опухолей центральной локализации и владеющих техникой сосудистого шва, с предварительной оценкой критериев риска при визуализации. Цель операции – резекция, направленная на циторедукцию и устранение масс-эффекта, без стремления к удалению всех участков опухоли. Профилактику тромботических осложнений и контроль локальной гемодинамики в послеоперационном периоде необходимо проводить даже при отсутствии зарегистрированного повреждения стенки крупных сосудов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sukhov M.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-3056>

Sokolov S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3176-8229>

Narbutov A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0168-8671>

Lyvina I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1570-8418>

Andreev E.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1034-673X>

Ponomareva N.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4532-6613>

Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Bryzheva I.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7933-2187>

Komarova T.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6889-1063>

Isaeva M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6222-7057>

Литература

- Berthold F., ed. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Available at: http://nodgo.org/sites/default/files/protocol_neuroblastoma-1.pdf [Usage date: 30.07.2017].
- Simon T., Fischer M., Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2016; 3 (4): 36–47. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-6-7
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. J Clin Oncol 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1016/j.jco.2012.07.022
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Андреев Е.С., Муфтахова Г.М., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Диспансерное наблюдение за пациентами с нейробластомой группы низкого риска (за исключением 4Стадии). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 1: 101–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-101-106
- Пролесковская И.В., Назарук С.И., Конопля Н.Е. Локальный контроль пациентов с нейробластомой группы высокого риска: в рамках протокола NB 2004 М (Республика Беларусь). Онкологический журнал 2017; 2 (42): 21–7.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (4): 11–20. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20
- Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Онкопедиатрия 2017; 4 (2): 131–40. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1707
- Ishihara T., Hamazaki M., Tajiri T., Kawano Y., Kaneko M., Ikeda H., et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int. J Clin Oncol 2013; 18 (3): 389–95. DOI: 10.1007/s10147-012-0391-y
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Лихоткина В.И., Терещенко Г.В., Терновская Е.С., Щербаков А.П. и др. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17(2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102
- Пролесковская И.В., Волочник Е.В., Букат В.П., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Прогностическое значение наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме. Результаты Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019; 6 (1): 11–9. DOI: 10.17650/2311-1267-2019-6-1-11-19
- Bagatell R., McHugh K., Naranjo A., Ryn C., Kirby C., Brock P., et al. Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. J Clin Oncol 2016; 34 (7): 740–46. DOI: 10.1200/jco.2015.63.2042
- Lei Du, Ling Liu, Chi Zhang, Wei Cai, Yeming Wu, Jun Wang, Fan Lv. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy Journal of pediatric surgery 2014; 9: 528–33. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.11.061
- Rubie H., Bernardi B., Gerrard M., Canete A., Ladenstein R., Couturier J., et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. J Clin Oncol 2011; 29 (4): 449–55. DOI: 10.1200/jco.2010.29.5196
- Davidoff A.M., Corey B.L., Hoffer F.A., Santana V.M., Furman W.L., Bowman L.C., et al. Radiographic assessment of resectability of locoregional disease in children with high-risk neuroblastoma during neoadjuvant chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2005; 44 (2): 158–62. DOI: 10.1002/pbc.20041
- La Quaglia M.P., Kopp E.B., Spengler B.A., Meyers M.B., Biedler J.L. Multidrug resistance in human neuroblastoma cells. Journal of pediatric surgery 1991; 26: 1107–12. DOI: 10.1016/0022-3468(91)90684-I
- Рачков В.Е., Сухов М.Н., Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Андреев Е.С., Хелая Д.О. Возможности эндовидеохирургии в лечении нейробластом у детей. Детская хирургия 2014; 6: 18–23.
- Андреев Е.С., Талыпов С.Р., Шаманская Т.В., Грачёв Н.С., Ускова Н.Г., Качанов Д.Ю. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации. Онкопедиатрия 2016; 3 (2): 140.
- Поляков В.Г., Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Лебедев В.И., Казанцев А.П., Керимов П.А. и др. Хирургический метод при опухо-

- лях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники. Онкопедия-2014; 1: 13–9. DOI: 10.15690/onco.v1.i1.1402
19. Cecchetto G., Mosseri V., De Bernardi B., Helardot P., Monclair T., Costa E., et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (33): 8483–9. DOI: 10.1200/jco.2005.02.4661
 20. La Quaglia M.P., Kushner B.H., Su W., Heller G., Kramer K., Abramson S., et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 412–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028
 21. Englum B.R., Rialon K.L., Speicher P.J., Gulack B., Driscoll T.A., Kreissman S.G., Rice H.E. Value of surgical resection in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & cancer* 2015; 62 (9): 1529–35. DOI: 10.1002/pbc.25504
 22. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77. DOI: 10.1200/jco.1993.11.8.1466
 23. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261 (1): 243–57. DOI: 10.1148/radiol.11101352
 24. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004; 240 (2): 205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
 25. Zwaveling S., Tytgat G.A.M., Zee D.C., Wijnen M.H.W.A., Heij H.A. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may > 95% tumour resection suffice? *J Pediatr Surg international* 2012; 28: 953–9. DOI: 10.1007/s00383-012-3109-3
 26. Matthay K.K., Sather H.N., Seeger R.C., Haase G.M., Hammond G.D. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7 (2): 236–44. DOI: 10.1200/jco.1989.7.2.236
 27. Hero B., Simon T., Spitz R. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the Prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1504–10. DOI: 10.1200/jco.2007.12.3349
 28. Simon T., Häberle B., Hero B., von Schweinitz D., Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 752–8. DOI: 10.1200/jco.2012.45.9339
 29. Adkins E.S., Sawin R., Gerbing R.B., London W.B., Matthay K.K., Haase G.M. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (6): 931–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование не общепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru