

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Эпидуральная компрессия при нейробластоме у детей первых 6 месяцев жизни: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Горохова, Д.Ю. Качанов, О.Б. Меришавян, С.П. Хомякова, С.С. Озеров, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна,
канд. мед. наук, ученый секретарь
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

Проявлением нейробластомы (НБ) может быть неврологическая симптоматика, обусловленная распространением опухоли в канал спинного мозга с развитием эпидуральной компрессии (ЭК). Клинические проявления и тактика ведения пациентов при ЭК зависят от ее длительности, уровня и степени воздействия на спинной мозг, возраста пациента и других факторов. Особую сложность в диагностическом и лечебном плане представляет развитие ЭК у детей первых месяцев жизни. В ретроспективный анализ были включены 13 пациентов с НБ, осложненной ЭК спинного мозга, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес), у которых диагноз был установлен в возрасте от 0 до 6 месяцев. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями. Стадирование проводилось согласно классификации INSS, стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004. Всем пациентам проводилось диагностическое обследование в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей, дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени компрессии спинного мозга образованием. Все дети были осмотрены неврологом при поступлении и на этапах динамического наблюдения. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 3,9 (0,5–6) месяца. В дебюте заболевания неврологическая симптоматика наблюдалась у 53,8% пациентов, преобладали явления моторного дефицита. Медиана времени от момента появления первых неврологических симптомов до постановки диагноза НБ в этой группе больных составила 1,56 мес. У 46,2% младенцев неврологическая симптоматика в дебюте заболевания отсутствовала или не была констатирована в региональном центре. Первичная опухоль была локализована забрюшинно внеоргано у 61,6%, в заднем средостении – у 30,7% и в области малого таза – у 7,7% пациентов. У всех больных отсутствовала амплификация гена *MYCN*, в 1 случае статус гена *MYCN* оценен как Gain; ни в одном случае не было выявлено делеции 1p или 11q. Распределение по стадиям INSS выглядело следующим образом: 2-я – у 15,3%, 3-я – у 46,1%, 4-я – у 23,3% и 4S – у 15,3% больных. Большая часть пациентов (77,7%) была стратифицирована в группу наблюдения, 23,3% – в группу промежуточного риска по протоколу NB-2004. Уровень инвазии опухоли в спинномозговой канал был различным: шейно-грудной отдел – 15,4% пациентов, грудной – 15,4%, груднопоясничный – 46,2%, поясничный – 15,4% и крестцовый – 7,7%. Нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия) выполнено в 4 (30,7%) случаях. У 1 больного ламинотомия была единственной терапевтической опцией (химиотерапия не проводилась). И у 2 пациентов нейрохирургическое вмешательство было выполнено из-за ухудшения неврологической симптоматики на фоне начала первого курса полихимиотерапии (ПХТ). Химиотерапевтическое лечение проводилось 92,3% больных. Пациенты из группы наблюдения получили от 1 до 3 блоков ПХТ (медиана составила 2 курса). Только 1 пациент из группы наблюдения не получал ПХТ, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства. В настоящее время живы 10/13 (77%) больных, 3/13 (33%) погибли (2/3 – от инфекционных осложнений терапии, 1/3 – от острой сердечно-сосудистой недостаточности в раннем постоперационном периоде). Медиана наблюдения составила 37,3 мес. Оценка отдаленных эффектов продемонстрировала наличие неврологических нарушений у всех проанализированных пациентов ($n = 9$), ортопедических нарушений – у 66,6% (6/9) больных. Представленные данные подчеркивают трудность диагностики и ведения больных с ЭК при НБ, необходимость выработки общих стандартов обследования и терапии с определением тактики наблюдения и реабилитации данной группы пациентов.

Ключевые слова: нейробластома, дети, эпидуральная компрессия, отдаленные эффекты, сколиоз

Горохова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 46–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Epidural compression in infants less than 6 months of life with neuroblastoma: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

E.V. Gorokhova, D.Yu. Kachanov, O.B. Merishavyan, S.P. Khomyakova, S.S. Ozerov, A.P. Scherbakov, G.V. Tereshchenko, D.M. Kononov, V.Yu. Roshchin, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva, T.V. Shamanskaya

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

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 18.05.2020

Accepted 25.07.2020

Neuroblastoma (NB) can manifest through neurological symptoms caused by tumor extension into the spinal canal and the resulting epidural compression (EC). Clinical symptoms and management in patients with epidural compression depend on its level and duration, the severity of spinal cord compression, the patient's age and other factors. One of the biggest challenges is the diagnosis and treatment of EC in infants in the first months of life. Our retrospective analysis included 13 patients with NB complicated by spinal cord EC who had been diagnosed at the age of 0–6 months and treated at the D. Rogachev NMRCPHO over the period from 01.01.2012 to 01.12.2018 (82 months). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHO of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The diagnosis of NB was based on the international diagnostic criteria. The tumors were staged in accordance with the INSS classification. The patients were stratified into risk groups and treated according to the modified NB-2004 protocol of the German Oncology Group. All the patients underwent diagnostic testing for neurogenic tumors as well as contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the spinal cord with the assessment of the level of tumor invasion and the degree of spinal cord compression. The children were evaluated by a neurologist at admission and at follow-up visits. The median age at diagnosis of NB was 3.9 (0.5–6) months. At disease onset, 53.8% of patients had neurological symptoms, with motor deficiencies being the most common ones. In this group of patients, the median time from first neurological symptoms to diagnosis of NB was 1.56 months. Neurological symptoms at disease onset were not present or diagnosed at local healthcare facilities in 46.2% of infants. Extra-organic retroperitoneal primary tumors were found in 61.6% of patients; 30.7% of primary tumors were located in the posterior mediastinum, and 7.7% of primary tumors – in the lesser pelvis. No patients had *MYCN*-amplified tumors; in 1 case the *MYCN* gene status was evaluated as Gain; neither 1p nor 11q deletions were detected. The distribution of patients by INSS stages was as follows: stage 2 – 15.3%, stage 3 – 46.1%, stage 4 – 23.3% and stage 4S – 15.3%. The majority of patients (77.7%) were stratified into an observation group, the remaining patients (23.3%) were allocated to a medium risk group in accordance with the NB-2004 protocol. The level of tumor invasion into the spinal cord canal varied. Tumor invasion at the level of the cervicothoracic spine was observed in 15.4% of patients, at the level of the thoracic spine – in 15.4%, at the level of the thoracolumbar spine – in 46.2%, at the level of the lumbar spine – in 15.4%, and at the level of the sacral spine – in 7.7%. Neurosurgical intervention (laminotomy) was performed in 4 cases (30.7%). In one patient, laminotomy was the only treatment option (chemotherapy was not given). In two patients, neurosurgery was performed because of the deterioration of neurological symptoms caused by the start of the first polychemotherapy (PCHT) cycle. Chemotherapy was carried out in 92.3% patients. The patients from the observation group received 1–3 PCHT cycles (the median number of cycles was 2). Only one patient from the observation group did not receive PCHT. This patient underwent 2 surgeries. Currently, 10/13 (77%) patients are alive, 3/13 (33%) patients are dead (2/3 patients died of therapy-related infectious complications, and 1/3 – of acute heart failure in the early postoperative period). The median follow-up was 37.3 months. According to the assessment of late effects, neurological disorders were found in all the analyzed patients ($n = 9$), and orthopedic disorders were found in 66.6% (6/9) patients. The results of our analysis illustrate both the difficulty of diagnosis and management of EC in patients with NB and the need for uniform testing and treatment standards with established follow-up and rehabilitation strategies for this group of patients.

Key words: neuroblastoma, children, epidural compression, long-term effects, scoliosis

Gorokhova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 46–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На ее долю приходится 8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей 0–14 лет, а у пациентов первого года жизни этот показатель составляет 35% [1]. НБ берет свое начало из клеток нервного гребня, из которого развиваются многие ткани организма, в том числе и вегетативные ганглии симпатической нервной системы [2]. Именно поэтому опухоль анатомически локализуется там, где есть ткань симпатической нервной системы, чаще всего в мозговом веществе надпочечников (35%), в параспинальных ганглиях забрюшинного пространства (30–35%) и заднего средостения (20%) [3]. В ряде случаев образование имеет паравертебральную локализацию с распространением в канал спинного мозга и развитием эпидуральной компрессии (ЭК). По данным литературы, примерно у 10% пациентов с НБ имеет место распространение опухоли в канал спинного мозга, из них в 60% случаев наблюдается клиническая неврологическая симптоматика [4–6].

Клинические проявления, связанные с ЭК, вызванной НБ, довольно разнообразны, чаще всего

возникают двигательные нарушения (парезы и/или параличи), расстройство функции тазовых органов и болевой синдром. Особые трудности диагностики и лечения ЭК возникают у детей первых месяцев жизни: как в оценке неврологического статуса, что в ряде случаев приводит к поздней диагностике, так и в выборе терапевтических подходов.

Таким образом, требуется более детальное изучение данной проблемы для разработки стандартов обследования и диагностики ЭК у детей, страдающих НБ, объема терапии и плана контроля за отдаленными последствиями.

В данной работе проводился анализ клинической симптоматики в дебюте заболевания и на момент постановки диагноза НБ, оценка случаев пренатального выявления опухоли, а также неврологического статуса при катamnестическом наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya, MD, PhD, Scientific Secretary, Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: clinoncology@gmail.com

Минздрава России. В ретроспективный анализ были включены 13 пациентов с НБ, осложненной ЭК спинного мозга, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес), у которых диагноз был установлен в возрасте от 0 до 6 месяцев. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с НБ и ЭК
($n = 13$)

Table 1
General characteristics of patients with neuroblastoma and epidural compression ($n = 13$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ The median age at the diagnosis of neuroblastoma	3,9 (0,5–6,0) месяца 3.9 (0.5–6.0) months
Локализация первичной опухоли, n (%) Primary tumor location, n (%)	
Область шеи Cervical region	0
Заднее средостение Posterior mediastinum	4 (30,7)
Забрюшинно внеоргано Retroperitoneum (extra-organic)	8 (61,6)
Надпочечники Adrenal glands	0
Малый таз Lesser pelvis	1 (7,7)
Стадия по INSS, n (%) INSS stage, n (%)	
1	0
2	2 (15,3)
3	6 (46,1)
4	3 (23,3)
4S	2 (15,3)
Гистологический тип, n (%) Histological type, n (%)	
Низкодифференцированная НБ Poorly differentiated neuroblastoma	11 (84,7)
Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	2 (15,3)
Ганглионейробластома Ganglioneuroblastoma	0
Статус гена MYCN, n (%) The MYCN status, n (%)	
Амплификация выявлена Amplified	0
Амплификация не выявлена Not amplified	12 (92,3)
Gain	1 (7,7)
Статус неизвестен Status unknown	0
Статус 1p, n (%) The 1p status, n (%)	
Наличие делеции Deletion	0
Отсутствие делеции No deletion	13 (100)
Статус 11q, n (%) The 11q status, n (%)	
Наличие делеции Deletion	0
Отсутствие делеции No deletion	13 (100)
Группа риска в рамках протокола NB-2004, n (%) Risk group in accordance with the NB-2004 protocol, n (%)	
Группа наблюдения Observation group	10 (77,7)
Группа промежуточного риска Medium risk group	3 (23,3)
Группа высокого риска High risk group	0

Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями постановки диагноза [7]. Стадирование проводилось согласно классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System), стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004 [8]. Всем пациентам проводилось диагностическое обследование в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей, дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени компрессии спинного мозга опухолью.

Все дети с НБ были осмотрены неврологом при поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на этапах динамического наблюдения. Оценка неврологического статуса проводилась согласно 5-балльной шкале пареза, где 0 баллов соответствуют полному отсутствию сокращений в пораженной конечности, 5 баллов обозначают нормальную силу в конечности [9]. Ввиду затруднения интерпретации наличия болевого синдрома у детей до 6 месяцев данный симптом определялся методами выявления радикулярного синдрома, т. е. пассивного разгибания в коленном суставе, болезненной ретракции в подколенной области и напряжением паравертебральных мышц. Нарушение функций тазовых органов оценивалось визуальными методами, включая такие симптомы, как постоянное подтекание мочи, каломазание, или обратные симптомы – затруднение отхождения мочи или констипация. Также учитывалось наличие изменений по данным инструментальной диагностики, например, перерастяжение мочевого пузыря и кишечника по данным компьютерной томографии (КТ) или атония стенок мочевого пузыря с наличием остаточной мочи, выявленной при ультразвуковом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов с НБ и ЭК, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,9 (разброс 0,5–6,0) месяца. Среди заболевших преобладали лица мужского пола (соотношение мальчики:девочки составило 1,2:1). В дебюте заболевания (при оценке выписного эпикриза из региональных центров) неврологическая симптоматика наблюдалась у 7/13 (53,8%) пациентов, преобладали явления моторного дефицита (ограничение/отсутствие движений в конечностях, в 1 случае в комбинации с нарушением функции тазовых органов). Медиана времени от момента появления первых неврологических симптомов до постановки диагноза НБ в этой группе больных составила 1,56 (разброс 0,6–2,7) мес. У 6/13 (46,2%) младенцев

Таблица 2
Уровень распространения НБ в спинномозговой канал и степень его перекрытия ($n = 13$)

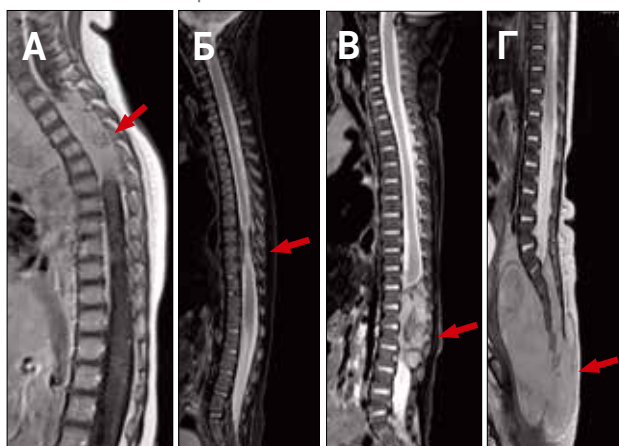
Table 2
The level of tumor invasion into the spinal canal and the degree of its obstruction ($n = 13$)

Уровень инвазии The level of invasion	Степень компрессии спинномозгового канала, n (%) The degree of spinal canal compression, n (%)		
	менее 33% less than 33%	33–66%	более 66% или тотальное заполнение over 66% or complete obstruction
Шейный отдел Cervical	0	0	0
Шейно-грудной отдел Cervicothoracic	0	1 (7,7)	1 (7,7)
Грудной отдел Thoracic	0	2 (15,4)	0
Грудопоясничный отдел Thoracolumbar	0	0	6 (46,1)
Поясничный отдел Lumbar	0	1 (7,7)	1 (7,7)
Поясничный отдел – малый таз Lumbar – lesser pelvis	0	0	0
Крестцовый отдел Sacral	0	0	1 (7,7)
Всего пациентов Total number of patients	0	4 (30,8)	9 (69,2)

Рисунок 1

МРТ спинного мозга, сагиттальная проекция, T2-взвешенные изображения. Инвазия опухоли в спинномозговой канал: А – на уровне шейно-грудного отдела позвоночника. Уровень С7–Th6; Б – на уровне грудного отдела позвоночника. Уровень Th8–10; В – FatSat, на уровне грудопоясничного отдела. Уровень Th 12–L3; Г – на уровне крестца. Уровень S1–Co3

Figure 1
Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord. Tumor invasion into the spinal canal: А – at the level of the cervicothoracic spine. The C7–Th6 level; Б – at the level of the thoracic spine. The Th8–10 level; В – FatSat, at the level of the thoracolumbar spine. The Th12–L3 level; Г – at the level of the sacral spine. The S1–Co3 level



неврологическая симптоматика в дебюте заболевания отсутствовала или не была констатирована в региональном центре. В клинической картине преобладали респираторные расстройства либо визуальное определение образования при рождении, либо неспецифические симптомы (повышение температуры, беспокойство и т. д.).

При анализе анамнестических данных не было выявлено случаев пренатально диагностированной опухоли или каких-либо изменений у плода.

Первичная опухоль была локализована забрюшинно внеорганно у 8/13 (61,6%), в заднем средостении – у 4/13 (30,7%) и в области малого таза – у 1/13 (7,7%) пациента. У всех больных отсутствовала амплификация гена *MYCN*, в 1 (7,7%) случае статус гена *MYCN* оценен как Gain; ни в одном случае не было выявлено делеции 1p или 11q. Стадии заболевания по INSS у данной группы детей распределились следующим образом: 2-я установлена у 2/13 (15,3%), 3-я – у 6/13 (46,1%), 4-я – у 3/13 (23,3%) и 4S – у 2/13 (15,3%). Большая часть пациентов была стратифицирована в группу наблюдения – 10/13 (77,7%), 3/13 (23,3%) человека – в группу промежуточного риска по протоколу NB-2004.

Всем пациентам изначально выполнялась МРТ спинного мозга с контрастным усилением. Согласно данным визуализации уровень инвазии опухоли в спинномозговой канал был различным: шейно-грудной отдел – 2/13 (15,4%) пациента, грудной – 2/13 (15,4%), грудопоясничный – 6/13 (46,2%), поясничный – 2/13 (15,4%) и крестцовый – 1/13 (7,7%) (таблица 2, рисунок 1).

В исследуемой группе минимальная степень распространения в спинномозговой канал (менее 33%) не наблюдалась ни у одного пациента, поражение 33–66% встречалось у 4/13 (30,8%) больных, преобладали пациенты с перекрытием (более 66%) или тотальным заполнением опухолью спинномозгового канала 9/13 (69,2%) (таблица 2, рисунок 2). Таким образом, отмечалось наибольшее число пациентов с распространением первичной опухоли в канал спинного мозга на уровне грудопоясничного отдела и выраженной компрессией спинного мозга – 6/13 (46,1%) больных. У всех пациентов этой группы присутствовали симптомы ЭК в виде тазодвигательных или изолированных двигательных нарушений.

При оценке неврологического статуса неврологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на момент поступления ребенка в стационар изменения были выявлены в большем количестве случаев, чем в дебюте заболевания (11/13, 84,6%). Неврологический дефицит был представлен преимущественно тазодвигательными расстройствами у 6/11 (46,3%) пациентов, только двигательными нарушениями различной степени выраженности – у 5/11 (38,4%) больных.

У 2/13 (15,3%) пациентов не было неврологической симптоматики ни в момент дебюта заболевания, ни при осмотре неврологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

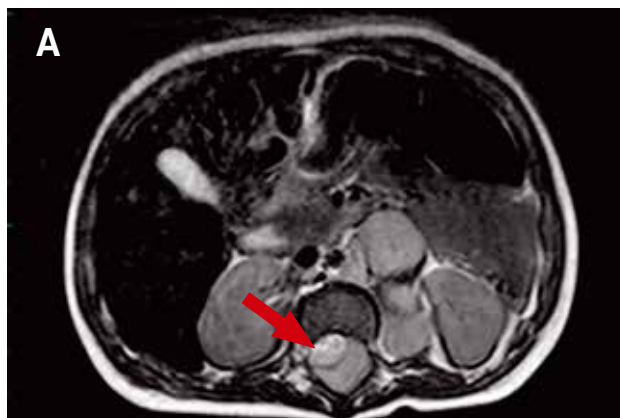
Взаимосвязь выраженности неврологической симптоматики и анатомического распространения опухоли в канал спинного мозга представлена в таблице 3.

Рисунок 2

МРТ спинного мозга, аксиальная проекция: А – T2-взвешенное изображение. Инвазия опухоли в спинномозговой канал с перекрытием 33–66%; Б – T1-взвешенное изображение. Массивная инвазия (более 66%) опухоли в спинномозговой канал

Figure 2

Axial MRI of the spinal cord: A – T2-weighted image. Tumor invasion into the spinal canal with 33–66% obstruction. Б – T1-weighted image. Massive tumor invasion (> 66%) into the spinal canal



Анализ полученной пациентами терапии показал, что в 1/13 (7,7%) случаев хирургическое вмешательство на первичной опухоли не выполнялось. Биопсия образования на первом этапе проведена 8/13 (61,5%) больным, у 4/13 (30,7%) выполнено удаление первичной опухоли. Из пациентов, которым инициально проводилась биопсия опухоли, в дальнейшем у половины (4/8, 50%) было выполнено отсроченное хирургическое вмешательство. Таким образом, 8/13 (61,5%) больных проводилось оперативное вмешательство по удалению первичной опухоли.

Нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия) выполнено в 4/13 (30,7%) случаях: у 2 пациентов инициально и у 2 – после полихимиотерапии (ПХТ). У 1 пациента нейрохирургическое вмешательство было выполнено в начале (оперативное лечение проводилось не в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), в дальнейшем проведено 2 курса ПХТ. У 1 больного ламинотомия была единственной терапевтической опцией (химиотерапия не проводилась). И у 2 пациентов нейрохирургическое вмешательство было выполнено из-за ухудшения неврологической симптоматики на фоне начала первого курса ПХТ.

Химиотерапевтическое лечение проводилось 12/13 (92,3%) больным. Пациенты из группы наблюдения получили от 1 до 3 блоков ПХТ (медиана составила 2 курса). Только 1 пациент из группы наблюдения не получал ПХТ, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства: первым этапом – нейрохирургическое, вторым – удаление опухоли забрюшинного пространства.

В настоящее время живы 10/13 (77%) больных, 3/13 (33%) погибли (2/3 от инфекционных осложнений терапии, 1/3 от острой сердечно-сосудистой недостаточности в раннем постоперационном периоде). Медиана наблюдения составила 37,3 (разброс 0,5–78,1) мес.

Больным при катamnестическом наблюдении проводилась оценка статуса опухоли, неврологического статуса и ортопедических проблем.

Оценка отдаленных неврологических и ортопедических эффектов проведена у 9/13 больных (3/13 – погибли, 1/13 – не осматривался неврологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Неврологические отдаленные эффекты различной степени выраженности клинически выявлялись у всех пациентов: парез – у 3/9 (33,3%), плегия – у 3/9 (33,3%), сочетание парапареза и нарушения тазовых функций – у 2/9 (22,2%) и сочетание плегии и нарушения тазовых функций – у 1/9 (11,2%).

Ортопедические отдаленные эффекты клинически не были выявлены у 3/9 (33,3%) больных. У 6/9 (66,6%) пациентов выявлена следующая патология: у 1/6 (16,6%) – деформация левой стопы, у 1/6 (16,6%) – кифоз груднопоясничного отдела позвоночника, у 2/6 (33,3%) – лордоз поясничного отдела позвоночника (в 1 случае сопровождался укорочением правой нижней конечности, требующим в дальнейшем использования аппарата Илизарова), у 2/6 (33,3%) – сколиоз шейного и верхнегрудного отделов позвоночника (рисунки 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным международных исследований, у 5–10% детей, страдающих НБ, отмечается распространение опухоли в канал спинного мозга с развитием ЭК [4, 5]. В исследовании В. De Bernardi и соавт., описавших большую группу пациентов, симптоматическая ЭК была выявлена в 76 (5,2%) из 1461 случая НБ, зарегистрированного в Итальянском регистре за период с 1979 по 1998 г. [4]. При этом 40% всех случаев пришлось на детей первых 12 месяцев жизни. Авторы отмечают, что частота данного осложнения снижалась в более поздние сроки регистрации до 2,7%, что, вероятнее

Таблица 3

Связь неврологической симптоматики с уровнем инвазии в спинномозговой канал и степенью его перекрытия ($n = 13$)

Table 3

The relationship between neurological symptoms, the level of tumor invasion into the spinal canal and the degree of its obstruction ($n = 13$)

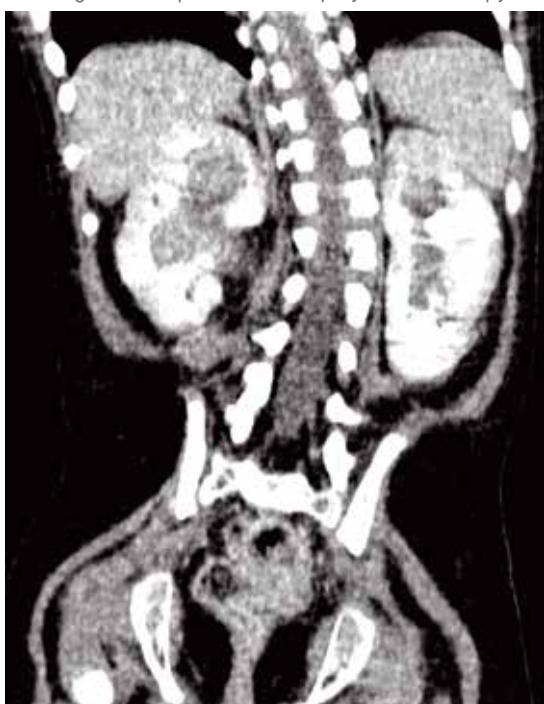
Параметр Parameter	Число случаев, n (%) Number of cases, n (%)	Присутствуют неврологические симптомы, n (%) Neurological symptoms, n (%)	Отсутствуют неврологические симптомы, n (%) No neurological symptoms, n (%)
Уровень инвазии в канал спинного мозга The level of tumor invasion into the spinal canal			
Шейный отдел Cervical	0		
Шейно-грудной отдел Cervicothoracic	2 (15,3)	2 (100)	
Грудной отдел Thoracic	2 (15,3)	2 (100)	
Груднопоясничный отдел Thoracolumbar	6 (46,3)	6 (100)	
Поясничный отдел Lumbar	2 (15,3)	1 (50)	1 (50)
Малый таз Lesser pelvis	1 (7,7)		1 (100)
Степень перекрытия канала спинного мозга The degree of spinal canal obstruction			
Менее 33% Less than 33%	0		
33–66%	4 (30,8)	4 (100)	
Более 66% (тотально) Over 66% (complete)	9 (69,2)	7 (77,8)	2 (22,2)

Рисунок 3

КТ органов брюшной полости, фронтальный срез, артериальная фаза контрастирования. Определяется левосторонний сколиоз II степени. Пациент – мальчик, 1,8 месяца, на момент постановки диагноза НБ. Инвазия опухоли в канал спинного мозга с перекрытием более 66%. Двигательные нарушения в дебюте и при катамнестическом наблюдении. Терапия – ПХТ

Figure 3

A CT scan of the abdomen in the frontal plane, the arterial phase. Stage II levoscoliosis. The patient is a boy with neuroblastoma aged 1.8 months; the imaging study was performed at diagnosis. Tumor invasion into the spinal canal with >66% obstruction. Motor impairment at disease onset and during follow-up. Treatment: polychemotherapy



всего, связано с ранней диагностикой НБ до момента распространения опухоли в канал спинного мозга. Эти данные подчеркивают актуальность описанной в статье проблемы, важность информирования врачей-педиатров, неонатологов, неврологов, детских онкологов-гематологов о риске развития ЭК при НБ, правильной интерпретации неврологического статуса у детей первого года жизни и своевременного направления в специализированные отделения. В нашем исследовании заболевание дебютировало с неврологической симптоматики у 53,8% пациентов. Однако при госпитализации в онкологический стационар и осмотре невролога изменения неврологического статуса были выявлены у большего числа больных (84,6%), что может свидетельствовать как о неправильной оценке клинического состояния ребенка в дебюте заболевания в медицинском учреждении по месту жительства, так и быстром прогрессировании клинической симптоматики.

Клиническое течение ЭК при НБ может быть асимптоматическим (22%), неврологические нарушения могут определяться только при проведении углубленного обследования или проявляться различной симптоматикой (боль, парезы/параличи, нарушение чувствительности и функции тазовых органов) [10].

В систематическом обзоре литературных публикаций, представленном К. Kraal и соавт. [10], ведущим клиническим проявлением ЭК является моторный дефицит различной степени выраженности: от минимальных изменений, выявляемых только при осмотре неврологом, до значительного нарушения двигательных функций.

Болевой синдром при ЭК обусловлен вовлечением в процесс корешков спинномозговых нервов, проходящих в спинномозговых отверстиях позвоночного столба, в анатомической близости с опухолью, растяжением или сдавлением периостальных рецепторов или компрессией позвонка, а также растяжением нервов. Боли могут усиливаться при кашле, чихании, в положении на спине, но могут быть отраженными, что существенно затрудняет диагностику. У детей раннего возраста выявление болевого синдрома представляет собой очень сложную задачу, в особенности в возрастной группе, описанной в настоящей публикации. Так, беспокойство ребенка и плач зачастую могут трактоваться как перинатальная травма.

Другим важным и грозным симптомом ЭК является нарушение функции тазовых органов, что встречается примерно у трети пациентов. Этот симптом является одним из наиболее тяжелых проявлений компрессии спинного мозга и относится к неблагоприятным факторам, свидетельствующим о выраженной степени компрессии спинного мозга.

Нарушение чувствительности (парестезии, анестезии, ощущение холода) отмечается у 51% больных и выявляется в более старшей когорте пациентов.

В нашей когорте больных только двигательные нарушения были выявлены в 38,45% случаев. У 46,3% пациентов отмечались сочетанные двигательные расстройства с нарушением функции тазовых органов, при этом степень компрессии была значительной с поражением более 66% канала спинного мозга на уровне торакоабдоминального отдела.

Симптомы, обусловленные ЭК, у части пациентов могут выявляться сразу после рождения [11]. В данном случае проводится дифференциальный диагноз с многочисленными патологиями, включающими нервно-мышечные расстройства, перинатальную энцефалопатию и пороки развития [12, 13]. Также похожую клиническую картину можно встретить при пороках развития нервной трубки (*spina bifida*) [14] и родовой травме с поражением артерии поясничного сплетения (артерия Адамкевича) [15].

При обнаружении у младенцев описанных выше симптомов в дифференциальный ряд патологических причин, вызвавших данное состояние, обязательно должна включаться НБ, несмотря на то, что это довольно редко встречающаяся патология. Учитывая то, что НБ, диагностированная на первом году жизни, характеризуется благоприятным прогнозом и общая выживаемость превышает 95% [16], ранняя диагностика существенно улучшает качество жизни пациентов.

Однако у младенцев могут быть симптомы, которые на первый взгляд не связаны с неврологическим дефицитом: раздражительность, отставание в росте и весе

[17]. Таким образом, известно, что более 50% педиатрических пациентов, страдающих каким-либо онкологическим заболеванием позвоночного столба, имеют неврологическую симптоматику [18]. Похожие симптомы ЭК могут встречаться и при других злокачественных и доброкачественных опухолях – рабдомиосаркоме, лимфоме, хондроме, гигантоклеточных опухолях костей, эозинофильной гранулеме [19].

Трудности диагностики

Следует отметить, что далеко не всегда при врожденной НБ изменения плода могут быть определены во время скринингового ультразвукового исследования (УЗИ). A.R. Gigliotti и соавт., описывая 3 случая врожденной НБ с симптомами ЭК, отмечают, что при УЗИ на 28–32-й неделях гестации не было выявлено никаких изменений [11]. Однако пренатальная диагностика как НБ, так и ЭК возможна. Первое описание пренатальной диагностики НБ датировано 1983 г. [20]. Обычно при УЗИ выявляется изолированное поражение с вовлечением 1 надпочечника, но иногда возможно визуализировать метастазы в печени, коже и даже в плаценте. Самый ранний срок визуализации НБ описан в 19 недель, хотя обычно диагноз устанавливается в период с 26-й по 39-ю неделю гестации. Заподозрить наличие ЭК при НБ возможно при проведении визуализации структур головного и спинного мозга плода: проникновение опухоли в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия имеет характерную картину – симптом «гантели» [21]. Далее в диагностике ЭК проводится мониторинг двигательной активности в ногах плода с оценкой динамики каждые 15 дней. При наличии прогрессии заболевания, появлении признаков жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) возможно экстренное родоразрешение [11, 22]. Следует помнить и о материнских осложнениях: гиперпродукция катехоламинов опухолью может вызвать развитие гипертензии и преэклампсии у матери, материнского мигрирующего синдрома (зеркальный синдром, или синдром Баллантайна) при поражении плаценты. В подобных случаях предпочтение отдается оперативному родоразрешению.

В постнатальном периоде (при подозрении на ЗНО у плода) проводится МРТ-диагностика с необходимыми дополнительными методами обследования: оценкой уровня онкомаркеров (нейронспецифическая енолаза, ферритин, лактатдегидрогеназа, метаболиты катехоламинов мочи), скинтиграфией с метайодбензилгуанидином и др.

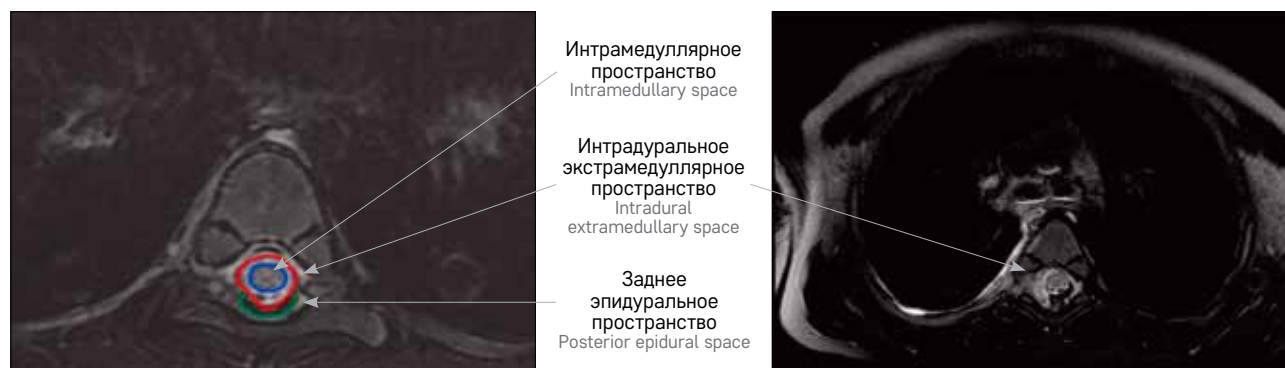
МРТ с внутривенным контрастированием обладает самыми высокими чувствительностью и специфичностью для выявления ЭК и является стандартом для его диагностики. Однако при наличии определенной клинической картины ЭК данные визуализации могут быть различными (в зависимости от расположения

Рисунок 4

МРТ спинного мозга, аксиальный срез, T2-взвешенные изображения: А – представлена нормальная анатомия структуры спинного мозга и позвоночного канала; Б – типичное расположение патологических опухолевых масс с высоким сигналом на T2, распространение опухоли через фораминальное отверстие позвонка в интрадуральное экстрамедуллярное пространство

Figure 4

Axial T2-weighted MRI of the spinal cord: A – normal anatomy of the spinal cord and spinal canal; Б – the typical location of tumor masses with high signal intensity on T2-weighted images, tumor extension through the vertebral foramen into the intradural extramedullary space



первичной опухоли). Для НБ характерно экстрадуральное поражение спинномозгового канала.

О. Laur и соавт. [23] показали, что при проведении МРТ-исследования компрессия может быть локализована в эпидуральном, интрадуральном экстрамедуллярном или интрамедуллярном анатомических пространствах (рисунок 4). Чтобы различить эпидуральное поражение от интрадурального, необходима программа визуализации с подавлением жира, где степень компрессии спинного мозга и наличие интрамедуллярного T2-гиперинтенсивного сигнала указывают на наличие острого отека спинного мозга и являются критическими данными для последующей неотложной хирургической декомпрессии [23].

Чрезвычайно важными при интерпретации снимков МРТ являются точное описание уровня проникновения опухоли в спинномозговой канал и оценка степени его перекрытия.

Важной особенностью описанной нами когорты больных явилось превалирование случаев со значительным (более 66%) или тотальным перекрытием спинномозгового канала. Объединенные данные международных исследований, изучавших ЭК при НБ, представлены в обзорном анализе K. Kraal и соавт. [10]. Группа итальянских ученых (B. De Bernardi и соавт.), описавшая 46 случаев ЭК, показала, что наиболее частая локализация первичной опухоли соответствовала забрюшинному пространству (55%), реже встречалось поражение заднего средостения (37%) и малого таза (1%). Приведенное распределение совпадает с данными немецкой группы (T. Simon и соавт.), описавшей 50 случаев ЭК при НБ. В немецкой когорте больных на забрюшинное пространство приходилось 52% случаев, на заднее средостение – 39%, на малый таз – 7% и на шею – 3%.

Наши данные совпадают с результатами международных исследований: первичная опухоль была локализована забрюшинно внеоргано у 8 (61,6%), в заднем средостении – у 4 (30,7%) и в области малого таза – у 1 (7,7%) пациента.

По данным литературного обзора [6], в итальянской когорте исследования чаще были представлены (71%) 2-й и 3-й стадиями заболевания по INSS, 4-я стадия выявлена в 25% случаев, 4S – в 4%. У немецких авторов также преобладали пациенты с НБ с 1–3-й стадиями (71%), диссеминированные стадии выявлялись значительно реже: 4-я – в 20%, 4S – в 8% случаев.

В нашей когорте больных стадии заболевания по INSS распределились следующим образом: 2-я стадия установлена у 2 (15,3%), 3-я – у 6 (46,1%), 4-я – у 3 (23,3%), 4S – у 2 (15,3%).

Частота выявления неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с НБ, осложненных ЭК, таких как амплификация гена *MYCN*, оценивается в 3–5%, по данным французских и немецких авторов. В нашей группе амплификация гена *MYCN*, делеции 1p или 11q отсутствовали во всех случаях. Прежде всего, это обусловлено возрастом пациентов, включенных в настоящее исследование, так как НБ у детей первого года жизни обычно обладает благоприятным биологическим профилем, в частности низкой частотой встречаемости амплификации гена *MYCN* и делеции 1p [4, 5].

Лечение

Исторически подходы к терапии ЭК при НБ включали ПХТ, нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия и ламинэктомия) и лучевую терапию, при этом со временем роль каждого из методов лечения изменялась. В настоящий момент концепция терапии зависит от многих факторов: возраста, стадии заболевания и группы риска, степени и уровня компрессии спинного

мозга и длительности и степени выраженности неврологических нарушений.

При появлении клиники ЭК ситуация должна рассматриваться как экстренная и требующая немедленного реагирования междисциплинарной команды специалистов (детского онколога, нейрохирурга, невролога, рентгенолога и др.). Это обусловлено угрозой полного поперечного поражения спинного мозга с формированием необратимого неврологического дефицита.

Лучевая терапия при развитии ЭК у детей с НБ в настоящее время не используется и имеет лишь историческое значение, что в первую очередь обусловлено возможным риском развития вторичных ЗНО [24]. В ряде случаев нейрохирургическая операция может быть выполнена как первичная лечебная опция, если предполагается, что данный вид опухоли не требует химиотерапевтического лечения. Или, напротив, опухоль не верифицирована гистологически, а хирургическое вмешательство все равно необходимо для получения ее субстрата. В этом случае при определенной локализации поражения возможно первичное нейрохирургическое вмешательство.

Нейрохирургическое лечение в качестве инициальной терапии направлено на быстрое снятие симптомов компрессии спинного мозга у пациентов с быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, а также в тех случаях, когда отмечается ее ухудшение во время проведения этапа химиотерапевтического лечения [6]. Исторически операция как первичная терапевтическая опция рекомендовалась детям с неврологическим дефицитом, развившимся в течение 72–96 ч, поскольку в этом случае фактор декомпрессии играл важную роль в предотвращении необратимого поражения спинного мозга. На важность максимально короткого периода от дебюта симптомов ЭК до начала лечения указывают S. Li и соавт. в своем анализе, включавшем 135 больных с признаками ЭК и полным параличом в неврологическом статусе [25]. Согласно исследованию S. Li и соавт., ламинэктомия, проведенная у пациентов с развившимся полным параличом в течение 48 ч – 7 дней от дебюта ЭК, позволила добиться лучшего неврологического восстановления, чем в группе больных, подвергшихся операции в течение 3 нед от появления признаков ЭК.

Обсуждению хирургической тактики посвящен анализ 32 пациентов, проведенный L. Pio и соавт. (2019) [26]. Было показано, что внедрение междисциплинарного подхода при планировании хирургического этапа терапии с многофакторной оценкой динамики интраканального и экстраканального компонентов опухоли на фоне неoadьювантной терапии позволило достигнуть благоприятных результатов (общая выживаемость составила 90,6%).

Так, хирургическую стратегию L. Pio и соавт. предлагают определять в зависимости от размера и объема

интраканального компонента: если он занимает более трети сечения позвоночного канала, то это следует рассматривать как потенциальную угрозу целостности спинного мозга [26]. В данном случае рекомендуется выполнение нейрохирургической резекции (ламинопластики). Если же интраканальный компонент не представляет угрозы, оперируется только экстраканальная часть опухоли. Способ в данном случае зависит от первичной локализации и объема опухоли: при забрюшинном расположении – поперечная лапаротомия, при поясничной локализации добавляется дополнительный косой доступ, при НБ таза – надлобково-поперечный доступ или срединно-пупочно-лобковый доступ, а при НБ средостения – заднелатеральная торакотомия либо трансманубриальный подход Грюненвальда, либо торакоскопический метод. В 1 показательном случае L. Pio и соавт. обращают внимание на тот факт, что неправильно выбранная тактика очередности интра- и экстраканальной резекции была крайне поучительной. Так, после проведенной экстраканальной резекции развился послеоперационный отек с распространением в позвоночный канал, что привело к необходимости выполнения экстренной нейрохирургической декомпрессии спинного мозга. Поэтому L. Pio и соавт. утверждают, что если планируется нейрохирургическое вмешательство при НБ, то этот вид терапии следует выполнять в качестве первого этапа до удаления экстраканальной опухоли.

Однако данный вид терапии имеет множество постоперационных осложнений, таких как деформация позвоночного столба, выраженный лордоз, кифоз или сколиоз, а, возможно, и отставание в развитии позвоночного столба.

Как видно из работы L. Pio и соавт. [26], нейрохирургическое лечение проведено у 17/32 (53%) больных, в том числе в комбинированном варианте у 4/17 пациентов, когда работали 3 команды (нейрохирурги, детские онкологи и ортопедическая группа). Именно внедрение комбинированного подхода в хирургическое лечение с привлечением команды ортопедов и выполнение артрореза (стабилизация позвоночника) во время резекции опухоли (3/17) привели к снижению частоты развития ортопедических осложнений. Из работы L. Pio и соавт. [26] следует, что только 3 (10%) пациента в последующем имели ортопедические нарушения (1 – сколиоз, 1 – кифоз и 1 – гиперлордоз). Это сравнительно низкая частота по сравнению со средним значением (около 30%), представленным ранее в обзоре K. Kraal и соавт. [10].

Таким образом, учитывая большое количество ортопедических и неврологических постоперационных осложнений, большая часть специалистов убеждены в необходимости использования на начальном этапе неoadьювантной химиотерапии при ежедневном мониторинге неврологического дефицита. Это

особенно актуально в контексте обсуждаемой популяции пациентов первых 6 месяцев жизни, поскольку неблагоприятные последствия хирургического вмешательства на развитие позвонков могут быть наиболее выраженными у детей раннего возраста. В нашем исследовании специальное нейрохирургическое лечение (ламинотомия) выполнено в 4/13 (30,7%) случаях. Первично специальное нейрохирургическое вмешательство получили 2/4 (50%) пациента, а оставшимся 2/4 (50%) данный вид терапии был проведен после начала химиотерапевтического лечения в связи с ухудшением неврологической симптоматики. Один пациент из группы наблюдения не получал химиотерапию, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства: первым этапом – нейрохирургическое, вторым – удаление опухоли забрюшинного пространства.

Доказано, что у детей, имеющих признаки ЭК, обусловленные НБ, можно ожидать хорошего ответа опухоли на ПХТ [4].

Наши данные свидетельствуют о том, что большинству пациентов проводилась ПХТ, при этом, как правило, у больных группы наблюдения требовалось ограниченное количество курсов ПХТ для купирования ЖУС и регресса интраканального компонента опухоли, медиана количества курсов была равна 2 (разброс 1–3).

Отдаленные эффекты терапии

Самое большое исследование по изучению отдаленных эффектов и результатов терапии детей с НБ и симптомами ЭК было описано Р. Angelini и соавт. [22]. Были изучены 98 пациентов, при этом выявлено несколько тенденций: во-первых, дети с наименее выраженным моторным дефицитом (I и II степень) имели лучший ответ на лечение и чаще полностью восстанавливали двигательную недостаточность, во-вторых, согласно результатам анализа, преимущество в терапии пациентов с симптомами ЭК отдавалось химиотерапии. Дети, у которых первым этапом лечения была нейрохирургическая операция, впоследствии все равно получали химио- и лучевую терапию в отличие от пациентов, у которых первым этапом была химиотерапия (этой группе не требовалось дополнительных способов лечения). Кроме того, сам факт проведения нейрохирургической операции всегда имел риск развития осложнений в виде возникновения деформации позвоночника.

Так, в своем ретроспективном обзоре А.С. Paulino и В.З. Fowler [27] проанализировали данные 58 детей, получавших лечение по поводу НБ, и показали прямую связь развития сколиоза у пациентов с перенесенной ранее ламинэктомией. За период 8–137 (в среднем 51) мес у 21% детей развился в дальнейшем сколиоз легкой степени, а трети из них в дальнейшем понадобилась хирургическая коррекция.

Помимо ортопедических осложнений у детей могут длительно сохраняться неврологические нарушения. Большое по численности исследование М. Fanzu и соавт., включающее 576 детей с НБ, из которых у 51 отмечалась интраканальная локализация опухоли, выявило закономерность, что 78,6% пациентов имели полное восстановление неврологической симптоматики, если компрессия спинного мозга длилась менее 4 нед. Напротив, в группе с продолжительностью компрессии более 1 мес восстановление неврологической симптоматики отмечено только у 25% больных [28].

В нашей группе вертебральные нарушения (кифоз, лордоз и сколиоз) развились у 5/9 (55%) детей, причем только у 2/5 (40%) выполнено специальное нейрохирургическое лечение (ламинотомия). Еще у 3 (60%) больных также развился сколиоз, однако специального нейрохирургического лечения они не получали, что, вероятнее всего, было обусловлено интраканальным распространением опухоли в момент активного роста и формирования позвоночного столба сразу после рождения.

Прогноз

В целом онкологический прогноз у детей с данной патологией достаточно благоприятный. Так, по данным Немецкой группы по изучению НБ, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с ЭК составила 86,2% против 72,7% в группе больных без ЭК [5, 6]. В нашей когорте больных на момент написания публикации 77% были живы, 33% погибли. Важным наблюдением явилось то, что смерть всех 3 пациентов развилась в результате осложнений, обусловленных проводимой терапией. Данный факт еще раз подчеркивает важность междисциплинарного обсуждения при выработке терапевтического плана у детей раннего возраста с НБ, осложненной ЭК, тщательного мониторинга за пациентами, получающими ПХТ, с возможностью проведения адекватной сопроводительной терапии и обеспечения контроля инфекционных осложнений, а также определения четких показаний к хирургическим вмешательствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов в данном исследовании – дети первых 3 месяцев жизни с локализованными стадиями заболевания при отсутствии неблагоприятных цитогенетических маркеров. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась забрюшинно внеорганно. Практически все дети получали химиотерапию для пациентов группы наблюдения в связи с ЖУС в виде симптоматической ЭК.

Представленные данные подчеркивают трудность диагностики и ведения больных с ЭК при НБ, необхо-

димось выработки общих стандартов обследования и терапии с определением тактики наблюдения и реабилитации данной группы пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Gorokhova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-5757>
Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
Merishavyan O.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3156-5509>
Khomyakova S.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0782-3726>
Ozerov S.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-402x>
Scherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6359-8690>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Konovalov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9976-2173>
Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411.
- Martik M., Bronner M. Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest. *Trends Genet* 2017; 33 (10): 715–27. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.015
- Papaioannou G., McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005; 5 (1): 116–27. DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0104
- De Bernardi B., Pianca C., Pistamiglio P., Veneselli E., Viscardi E., Pession A., et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 183–90.
- Simon T., Niemann C.A., Hero B., Henze G., Suttrop M., Schilling F.H., et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54 (4): 347–52.
- Plantaz D., Rubie H., Michon J., Mechinaud F., Coze C., Chastagner P., et al. Thetreatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease, a prospective study of 42 children. Results of the NBL 90 Study of the French Society of Paediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78: 311–9.
- Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castelberry R., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–7.
- NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html. (Дата обращения 01.12.2020)
- Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain* 2010; 133: 2838–44.
- Kraal K., Blom T., van Noesel M., Kremer L., Caron H., Tytgat G., et al. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (8). DOI: 10.1002/pbc.26451
- Gigliotti A.R., De Ioris M.A., De Grandis E., Podda M., Cellini M., Sorrentino S., et al. Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth. *Pediatr Hematol Oncol* 2016; 33 (2): 94–101.
- De Bernardi B., Gambini C., Haupt R., Granata C., Rizzo A., Conte M. Retrospective study of childhood ganglioneuroma *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1710–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8799
- Малевиц О.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Хомякова С.П., Муфтахова Г.М., Терещенко Г.В. и др. Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейробластомой (описание клинического случая). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 71–7.
- Петрухин А.С. Опухоли спинного мозга. В кн.: *Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 391.*
- Ратнет А.Ю. Спинальные инсульты в детском возрасте. В кн.: *Неврология новорожденных. Острый период и поздние осложнения. М.: Бином; 2005. С. 206.*
- Haupt R., Garaventa A., Gambini C., Parodi S., Cangemi G., Casale F., et al. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: a report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2331–8.
- Harter D., Weiner H. Spine tumors. In Albright A.L., Pollack I., Adelson P. (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, ed 3. New York: Thieme; 2014. Pp. 721–773.
- Kelley S.P., Ashford R.U., Rao A.S., Dickson R.A. Primary bone tumours of the spine: a 42-year survey from the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Eur Spine J* 2007; 16: 405–9.
- Ravindra V.M., Eli I.M., Schmidt M.H., Brockmeyer D.L. Primary osseous tumors of the pediatric spinal column: review of pathology and surgical decision making. *Neurosurg Focus* 2016; 41 (2): E3.
- Fenart D., Deville A., Donzeau M., Bruneton J. Retroperitoneal neuroblastoma diagnosed in utero. Apropos of 1 case. *J Radiol* 1983; 64: 359–61.
- Fisher J.P., Tweddle D.A. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17 (4): 207.
- Angelini P., Plantaz D., De Bernardi B., Passagia J.-G., Rubie H., Pastore G. et al. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (3): 473–80.
- Laur O., Nandu H., Titelbaum D.S., Nunez D.B., Khurana B. Nontraumatic Spinal Cord Compression: MRI Primer for Emergency Department Radiologists. *radiographics* 2019; 39 (6): 1862–80.
- Baysson H., Etard C., Brisse H.J., Bernier M.O. Diagnostic radiation exposure in children and cancer risk: current knowledge and perspectives. *Arch Pediatr* 2012; 19 (1): 64–7.
- Li S., Zhong N., Xu W., Yang X., Wei H., Xiao J. The impact of surgical timing on neurological outcomes and survival in patients with complete paralysis caused by spinal tumours : evaluation of surgery on patients with complete paralysis due to neoplastic epidural spinal cord compression. *Bone Joint J* 2019; 101-B (7): 872–9. DOI: 10.1302/0301-620X.101B7. BJJ-2018-1173.R1
- Pio L., Blanc T., de Saint Denis T., Irtan S., Valteau-Couanet D., Michon J., et al. Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 Suppl 3: e27670.
- Paulino A.C., Fowler B.Z. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (3): 865–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.719
- Fawzy M., El-Beltagy M., Shafei M.E., Zaghoul M.S., Kinaai N.A., Refaat A., et al. Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncol Lett* 2014; 9 (2): 907–11. DOI: 10.3892/ol.2014.2795