

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АТОРОВ, 2018

УДК 616-006.487-089

Сухов М.Н.<sup>1</sup>, Соколов С.В.<sup>1</sup>, Нарбутов А.Г.<sup>1</sup>, Лывина И.П.<sup>1</sup>, Андреев Е.С.<sup>1,2</sup>, Пономарёва Н.И.<sup>1</sup>,  
Скоробогатова Е.В.<sup>1</sup>, Брызжева И.А.<sup>1</sup>, Комарова Т.Н.<sup>1</sup>, Исаева М.В.<sup>1</sup>

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ СЛОЖНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

<sup>1</sup> ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 119571, г. Москва;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава России, 117997, г. Москва

**Введение.** Наибольшие трудности при хирургическом лечении детей с нейробластомой возникают в случае интимной связи опухоли с крупными сосудами и внутренними органами. Улучшению результатов у данной категории больных способствует ранняя детальная стратификация онкологического риска, а также прогнозирование возможных осложнений операции на основании методов визуальной диагностики.

**Материал и методы.** В исследовании представлен анализ результатов диагностики и лечения нейробластомы торакоабдоминальной локализации у 9 детей в возрасте от 9 до 55 мес. Все они получали лечение согласно протоколу NB-2004. Перед оперативным вмешательством оценивали факторы хирургического риска по данным компьютерной томографии с контрастированием, число факторов составило в среднем 5.

**Результаты.** Интраоперационно выявлено включение в опухоль левой почечной артерии и аорты у 8 детей, левой почечной вены, правой почечной артерии, верхней брыжеечной артерии у 7 пациентов, правой почечной вены, чревного ствола в 6 наблюдениях, других крупных сосудов в меньшем числе наблюдений. Повреждения правой почечной вены у 2 пациентов, левой почечной вены у 2 детей, аорты у 1 ребёнка, нижней полой вены в 2 наблюдениях и чревного ствола у 1 пациента были ушиты без развития впоследствии осложнений. После повреждения и ушивания нижней полой вены у 1 пациента был выявлен пристеночный тромб без клинически значимых нарушений гемодинамики. В 1 наблюдении послеоперационный тромбоз левой почечной артерии вызвал нарушения кровотока, потребовавшие нефрэктомии. Повреждение поджелудочной железы у 1 ребёнка сопровождалось длительным дренированием и формированием впоследствии панкреатоэюностомы. Объём резекции опухоли составил в среднем 93%. Общее количество осложнений в раннем послеоперационном периоде составило 44%, из них повторные хирургические вмешательства потребовались при кровотечении на фоне терапии тромбоза почечной артерии у 1 пациента и очаговом панкреонекрозе у 1 пациента. Длительность послеоперационного наблюдения составила 18 мес. Общая выживаемость – 100%, бессобытийная выживаемость – 78%. Продолженный рост опухоли зарегистрирован у 2 больных в группе высокого риска.

**Обсуждение.** Неoadъювантная химиотерапия способствовала повышению радикальности хирургического лечения, приводя к уменьшению размеров первичного очага, метастазов, а также вовлечения в опухоль крупных сосудов и внутренних органов. Радикальное удаление нейробластомы приемлемо при отсутствии инвазивного роста в стенки крупных сосудов и внутренних органов, в противном случае резекцию следует выполнять с целью циторедукции и предотвращения нарушения функции органов вследствие компрессии опухолью.

Ключевые слова: нейробластома; дети; хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Сухов М.Н., Соколов С.В., Нарбутов А.Г., Лывина И.П., Андреев Е.С., Пономарёва Н.И., Скоробогатова Е.В., Брызжева И.А., Комарова Т.Н., Исаева М.В. Хирургическое лечение детей с нейробластомой сложной анатомической локализации. *Детская хирургия.* 2018; 22(4): 172-178. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-172-178>

**Для корреспонденции:** Соколов Сергей Вячеславович, канд. мед. наук, врач детский хирург ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; 119571, Москва. E-mail: [sokolov\\_sergey@inbox.ru](mailto:sokolov_sergey@inbox.ru)

Sukhov M.N.<sup>1</sup>, Sokolov S.V.<sup>1</sup>, Narbutov A.G.<sup>1</sup>, Lyvina I.P.<sup>1</sup>, Andreev E.S.<sup>1,2</sup>, Ponomareva N.I.<sup>1</sup>,  
Skorobogatova E.V.<sup>1</sup>, Bryzheva I.A.<sup>1</sup>, Komarova T.N.<sup>1</sup>, Isaeva M.V.<sup>1</sup>

## SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH NEUROBLASTOMA OF COMPLEX ANATOMICAL LOCALIZATION

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, 119571, Russian Federation;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, 117997, Russian Federation

**Introduction.** Neuroblastomas arise in the case of intimate association of the tumor with large vessels and internal organs. The early detailed stratification of cancer risk, as well as forecasting possible complications of surgery based on visual diagnostic methods, contribute to the improving the results in this category of patients.

**Material and methods.** The study analyzes the results of the diagnosis and treatment of neuroblastoma of thoracoabdominal localization in 9 children aged from 9 to 55 months. All of them received the treatment according to the NB-2004 protocol. Before surgical intervention, the factors of the surgical risk were estimated from computed tomography with contrast, the number of factors averaged of 5.

**Results.** The inclusion of the left renal artery and aorta into the tumor was revealed intraoperatively in 8 children, the involvement of the left renal vein, the right renal artery, the superior mesenteric artery was found in 7 patients, the right renal vein, the celiac trunk - in

6 cases, and the other large vessels - in a smaller number of cases. Damages of the right renal vein in 2 patients, left renal vein - in 2 children, aorta - in 1 child, inferior vena cava - in 2 observations and celiac trunk in 1 patient was sutured without subsequent complications. After injury and suturing of the inferior vena cava in a 1 patient, there was revealed a parietal thrombus without clinically significant hemodynamic disturbances. In 1 observation, postoperative thrombosis of the left renal artery caused the deterioration of the blood flow requiring nephrectomy. Damage to the pancreas in 1 child was accompanied by a long drainage and the formation of pancreatojejunostomy. The volume of the resection of the tumor amounted on average of 93%. The total number of complications in the early postoperative period accounted for 44%, out of which repeated surgical interventions were required in case of bleeding against the therapy of renal artery thrombosis in 1 patient and focal pancreatic necrosis in the 1 patient. The duration of postoperative follow-up was of 18 months. Overall survival is 100%, the event-free survival rate is of 78%. The continued growth of the tumor was registered in 2 patients in the high-risk group.

**Discussion.** Neoadjuvant chemotherapy contributed to the enhancement of the radicalization of the surgical treatment, leading to a decrease in the size of the primary focus, metastases, and involvement of large vessels and internal organs in the tumor. The radical removal of neuroblastoma is acceptable in the absence of the invasive growth in the walls of large vessels and internal organs, otherwise, the resection should be performed for the purpose of cytoreduction and prevention of organ failure due to tumor compression.

**Key words:** neuroblastoma; children; surgery.

**For citation:** Sukhov M.N., Sokolov S.V., Narbutov A.G., Lyvina I.P., Andreev E.S., Ponomareva N.I., Skorobogatova E.V., Bryzzheva I.A., Komarova T.N., Isaeva M.V. Surgical treatment of children with neuroblastoma of complex anatomical localization. *Deitskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)*. 2018; 22(4): 172-178. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-172-178>

**For correspondence:** Sergey V. Sokolov, MD., Ph.D., physician, children's surgeon of the Russian Children's Research Hospital, Moscow, 119571, Russian Federation. E-mail: [sokolov\\_sergey@inbox.ru](mailto:sokolov_sergey@inbox.ru)

**Information about authors:**

Sukhov M.N., <http://orcid.org/0000-0003-4412-3056>; Sokolov S.V., <http://orcid.org/0000-0002-3176-8229>;  
Narbutov A.G., <http://orcid.org/0000-0003-0168-8671>; Lyvina I.P., <http://orcid.org/0000-0003-1570-8418>;  
Andreev E.S., <http://orcid.org/0000-0002-1034-673X>; Ponomareva N.I., <http://orcid.org/0000-0003-4532-6613>;  
Skorobogatova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>; Bryzzheva I.A., <http://orcid.org/0000-0001-7933-2187>;  
Komarova T.N., <http://orcid.org/0000-0001-6889-1063>; Isaeva M.V., <http://orcid.org/0000-0001-6222-7057>;

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 21 January 2018

Accepted 02 April 2018

## Введение

Благодаря непрерывной работе, направленной на совершенствование подходов к лечению нейробластомы у детей (обобщению опыта различных школ, развитию фармхимии, внедрению и детализации принципа риска-адаптированной терапии), в последнее время удалось значительно снизить число рецидивов заболевания и летальных исходов [1–3]. Важную роль в лечении данной патологии играет хирургический метод. Определение оптимальных доступов к новообразованию, внедрение эндоскопических методик повысило вероятность успешной операции – одного из ключевых этапов лечения солидной опухоли [4, 5]. Нередко сложная анатомическая локализация опухоли в тесной связи с крупными сосудами или внутренними органами приводит к недостаточному радикальному удалению либо вынуждает отказываться от оперативного вмешательства, что ухудшает прогноз заболевания даже в случае высокой эффективности консервативной терапии [6].

Положительная роль неoadъювантной химиотерапии при нейробластоме подтверждена проведённым мета-анализом [1]. У пациентов в группах промежуточного и высокого риска она позволяет улучшить показатели выживаемости и снизить риск рецидивов заболевания [6]. В прямой зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию находятся результаты последующих этапов лечения [7].

Определению оптимального срока хирургического лечения посвящено большое количество исследований. Противоречие мнений авторов по вопросу критериев «резектабельности» нейробластомы свидетельствует о необходимости продолжения работы в данном направлении. Достижению рационального баланса между ранним вмешательством [8] и продлением дооперационного лечения [9] способствует максимально детальная и ранняя стратификация онкологического риска, а также оценка возможности радикального удаления опухоли при минимальном количестве осложнений операции [10].

Операция является необходимым этапом лечения пациентов в группах промежуточного и высокого риска, а в группе низкого риска, согласно большинству современных протоколов, – единственным методом [11]. Ранние исследования, посвящённые определению роли радикальности иссечения нейробластомы, проводимые без детализации факторов риска, демонстрировали отсутствие снижения рецидивов и летальности при полном удалении опухоли [12]. В дальнейшем было установлено, что стремление к максимальному объёму резекции оправдано у больных с наличием неблагоприятных молекулярно-генетических и морфологических прогностических факторов [11]. В настоящее время подтверждено положительное влияние радикального удаления образования на последующее течение заболевания [13], однако при обширном местном распространении опухоли целесообразно отдавать предпочтение органосохраняющим операциям [6].

Помимо стремления минимизировать риск возникновения осложнений, угрожающих жизни пациента, при оценке тяжести хирургического вмешательства у пациента с нейробластомой следует учитывать особенности течения послеоперационного периода, препятствующие возобновлению химиотерапии [1, 5, 12]. Установлено, что вероятность интраоперационных осложнений у данной категории больных характеризует степень подготовленности хирургической бригады [5].

Целью настоящего исследования является улучшение результатов хирургического лечения детей с распространённой нейробластомой сложной локализации, верификация и анализ факторов риска, выявление способов предотвращения осложнений.

## Материал и методы

Основу исследования составили клинические наблюдения в группе из 9 детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации, проходивших лечение в отделении микрохирургии № 2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России в период с апреля 2015 по февраль 2017 г. 5 (56%) мальчиков и 4 (44%) девочки. Возраст пациентов к моменту хирургического лечения варьировал от 9 до 55 мес (медиана 22 мес, размах 15–34 мес).

Анализ заболевания осуществляли на основании анамнеза, представленного в сопроводительной документации из лечебных учреждений, выполнявших первичную диагностику, а также результатов собственных исследований.

Стратификация на группы риска с учетом критериев протокола NB-2004 [1] представлена в табл. 1.

В исследуемой выборке III стадия заболевания согласно INSS (International Neuroblastoma Staging System) [14] констатирована у 5 (56%) пациентов, IV – у 4 (44%) детей. Очаги отдалённых метастазов выявлены в периферических лимфоузлах (4 наблюдения), костях (1 наблюдение), костном мозге (4 наблюдения), лёгких (3 наблюдения), яичке (1 наблюдение).

Среди пациентов с III стадией заболевания возраст диагностики заболевания старше 2 лет отмечен у 2 детей. При IV стадии возраст постановки диагноза превышал 12 мес у всех пациентов, что является прогностически неблагоприятным фактором.

Амплификация гена *MYC-N* выявлена в 4 (50%) из 8 проведённых исследований. У 1 пациента данное исследование не выполнено, на основании других факторов у него определена принадлежность к группе высокого риска.

Аномалия 1p хромосомы выявлена в 4 (57%) из 7 проведённых исследований и определяла отнесение к группе промежуточного риска 1 ребенка с III стадией заболевания. В 1 наблюдении при III стадии нейробластомы отсутствие делеции 1p хромосомы у ребёнка младше 2 лет позволило проводить лечение по протоколу для группы низкого риска и отказаться от адьювантной химиотерапии.

Таким образом, к группе высокого риска отнесено 5 (56%) детей, промежуточный риск констатирован у 3 (33%) пациентов, низкий – у 1 (11%).

МИБГ-сцинтиграфия выполнена у 6 (67%) пациентов. Исследование выявило очаги патологического накопления радиофармацевтического препарата у 5 детей, в 1 наблюдении гистологически подтвержденная опухоль симпатической нервной системы была МИБГ-негативной.

Медиана концентрации маркера нейроспецифической енолазы (NSE) при первичной диагностике составила 272 нг/мл (размах от 150 до 348 нг/мл) и превышала нормативные показатели

(0–6,7 нг/мл) во всей выборке. У одного из пациентов концентрация составила 34 нг/мл, у остальных превышала 100 нг/мл.

Особое внимание было уделено стадированию нейробластомы на основании распространённости опухолевого процесса с учётом факторов риска при визуализации (Image-Defined Risk Factors – IDRF) [15] как наиболее значимых для определения потенциальных осложнений и оценки результатов хирургического вмешательства.

Среди факторов риска следует отметить вовлечение в опухолевый процесс крупных магистральных сосудов у всех пациентов. Поражение паренхиматозных органов выявлено при визуальной диагностике в 8 (89%) наблюдениях, инвазия межпозвоночных промежутков – у 1 ребенка. Количество зарегистрированных критериев варьировало от 2 до 7 (медиана 5, размах от 4 до 6) (рис. 1, см. на 2-й стр. обложки).

Медиана размера опухоли в наибольшем измерении при инициальном исследовании составила 128 мм (размах от 85 до 142 мм).

Все дети поступили в стационар для проведения хирургического этапа лечения после курса неoadьювантной полихимиотерапии по протоколу NB-2004 [1]. Во всех наблюдениях отмечена положительная динамика в виде регресса первичной опухоли к моменту операции на 17–96% (медиана 76%, размах от 59 до 85%). Максимальный линейный размер очага по данным компьютерной томографии (КТ) перед операцией колебался от 29 до 95 мм (медиана 78 мм, размах от 40 до 85 мм). Кроме того, выявлено снижение концентрации NSE до 19–171 нг/мл (медиана 30 нг/мл, размах от 24 до 36 нг/мл).

Преобладающей в исследуемой группе была забрюшинная поддиафрагмальная локализация нейробластомы – 7 (78%) наблюдений, у 3 (43%) пациентов справа, у 4 (57%) – слева. В 1 наблюдении опухоль располагалась в заднем средостенье, в 1 – забрюшинно паравертебрально слева с распространением из поддиафрагмального пространства в грудную полость. Для доступа к очагу применяли срединную лапаротомию у 6 пациентов, поперечная реллапаротомия после предшествовавшей ревизии и открытой биопсии выполнена у 2 детей, при торакальной локализации у 1 ребенка доступ осуществляли посредством боковой торакотомии в V межреберье.

Осложнения хирургического лечения группировали на основании классификации Dindo – Clavien [16].

Математические расчеты и статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel 2007 и Statistica (v 10.0). Учитывая небольшой объём выборки, применяли непараметрические методы анализа. Сравнение данных осуществляли на основании критерия Манна – Уитни, взаимосвязь критериев оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Полученные результаты следует соотносить с генеральной совокупностью с учётом низкой статистической значимости представленных данных. Оценка общей и бессобытийной выживаемости проводилась при использовании метода Каплана – Мейера.

Таблица 1

Стратификация пациентов на группы риска

Стадия	Критерии			Группы риска		
	амплификация гена <i>MYC-N</i>	делеция 1p	возраст, годы	I низкий риск	II промежуточный риск	III высокий риск
III (5)	Есть (1)	*	*	**	**	1
	Нет (4)	Есть (1)	*	**	1	**
		Нет (3)	> 2	**	2	**
		< 2	1	***	*	
IV (4)	Есть (3)	*	*	**	**	3
	Нет (0)	*	> 1	**	**	0
			< 1	**	0	**
Не определена (1)	*	> 1	**	**	1	
Всего ...				1	3	5

Примечание. \* – критерий не влияет на стратификацию риска; \*\* – группа риска при сочетании указанных критериев невозможна.

## Результаты

Вовлечение в опухоль крупных сосудов при абдоминальной локализации (8 наблюдений), выявленное интраоперационно, представлено в табл. 2.

Среди интраоперационных повреждений крупных сосудов следует отметить травму стенки аорты в 1 (12,5%) наблюдении, верхней брыжеечной вены в 1 (12,5%), правой почечной вены в 2 (25%), левой почечной вены в 2 (25%), нижней полой вены в 2 (25%) наблюдениях, которые были ушиты без выявления впоследствии нарушений гемодинамики и функции органов.

Обнаружено вовлечение в опухолевый процесс внутренних органов в различной

Таблица 2

**Вовлечение магистральных сосудов в опухоль, выявленное интраоперационно**

Сосуд	Охват сосуда				Итого	
	1/4	2/4	3/4	4/4	n	%
Нижняя полая вена	–	2	2	1	5	63
Аорта	1	2	1	4	8	100
Левая почечная вена	–	1	1	5	7	88
Левая почечная артерия	–	–	1	7	8	100
Правая почечная вена	1	–	2	3	6	75
Правая почечная артерия	1	–	2	4	7	88
Чревный ствол	1	–	–	5	6	75
Воротная вена	2	1	–	–	3	38
Селезёночная вена	–	3	–	–	3	38
Верхняя брыжеечная вена	–	–	–	3	3	38
Верхняя брыжеечная артерия	1	–	–	6	7	88
Нижняя брыжеечная артерия	–	–	–	3	3	38
Левая подвздошная артерия	–	–	1	1	2	25
Левая подвздошная вена	–	–	1	–	1	13
<b>Всего ...</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>69</b>	

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.

степени у 6 (75%) пациентов: поджелудочной железы у 6 (67%), двенадцатиперстной кишки у 5 (56%), печени в 1 (12,5%), почек у 3 (37,5%), мочеточников у 5 (62,5%), тонкой кишки в у (25%), толстой кишки у 2 (25%) пациентов.

У пациента с нейробластомой заднего средостения в опухолевый процесс была вовлечена левая подключичная артерия с охватом более половины сосуда, трахея, лёгкое.

В 7 из 8 случаев опухоль забрюшинного пространства произрастала из надпочечника, в связи с чем выполняли адреналэктомию. Прорастание опухоли в ткань почки наблюдалось у 3 больных. В 2 наблюдениях частичная краевая резекция признана достаточной. У 1 ребенка до-операционно была выявлена субтотальная деструкция опухолью паренхимы почки со снижением функции до критических значений, поражение подтверждено визуально во время операции, была выполнена туморнефр-адреналэктомию.

Медиана объёма удаленной части составила 93% (размах от 89 до 96%). У 6 (67%) детей выполнено субтотальное удаление: менее 90% опухоли было резецировано у 1 ребенка, от 90 до 95% – у 5 детей. В 3 (33%) наблюдениях удалось выполнить макроскопически тотальную резекцию (более 95%) новообразования с регионарными лимфоузлами [17].

Ввиду инвазии опухолью сосудов были оставлены рубцово-измененные участки патологической ткани, непосредственно прилежащие к стенке левой почечной вены в 5 (56%) наблюдениях, левой почечной артерии в 4 (44%), нижней полой вены в 3 (33%), левой подключичной вены в 1 (11%), левой подвздошной артерии в 1 (11%) наблюдениях. Решено отказаться от резекции с целью радикального удаления патологической ткани в поджелудочной железе у 5 пациентов, в стенке двенадцатиперстной кишки – у 1 пациента (рис. 2, см. на 2-й стр. обложки).

Продолжительность операции колебалась от 155 до 315 мин (медиана 224 мин, размах от 174 до 250 мин) и зависела от степени вовлеченности в патологический процесс магистральных сосудов.

Объём интраоперационной кровопотери составил от 20 до 450 мл (медиана 120 мл, размах от 55 до 230 мл). Заместительная гемотрансфузия во время операции выполнена у 2 больных.

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнялась заместительная гемотрансфузия компонентов крови: только эритроцитарной массы (4 (50%) пациента) либо в сочетании со свежезамороженной плазмой (5 (56%) пациентов). У 6 (67%) детей не было зарегистрировано осложнений, угрожающих жизни, а также отсутствовала потребность в повторном хирургическом вмешательстве. У 1 ребёнка на 4-е сутки после операции на фоне расширения кормления возникли явления кишечной непроходимости, которые купированы консервативно. У 1 ребенка в послеоперационном периоде развился тромбоз почечной артерии, приведший к гибели почки и нефрэктомии, 1 пациенту потребовались повторные хирургические вмешательства в связи с интраоперационным повреждением поджелудочной железы.

Все пациенты, кроме одного, в послеоперационном периоде получали антикоагулянтную терапию с 1-х суток после операции продолжительностью от 5 до 14 дней (медиана 8 дней, размах от 7 до 12 дней).

Медиана длительности пребывания в отделении интенсивной терапии составила 2 сут (размах от 2 до 3 сут). Применение наркотических анальгетиков требовалось в течение 3 сут (размах от 2 до 6 сут). Дренажи из раневых

полостей по завершении истечения экссудата были удалены в среднем на 7-е сутки после операции (медиана 7 сут, размах от 6 до 10 сут). У 1 ребёнка отмечено развитие хилоперитонеума на 6-е послеоперационные сутки, дренирование брюшной полости осуществлялось в течение 23 сут, проводилось частичное парентеральное питание, к этому сроку истечение хилёзной жидкости прекратилось.

Продолжительность госпитализации после операции варьировала в значительных пределах, от 5 до 80 дней (медиана 23 дня, размах от 9 до 30 дней).

У 1 ребёнка с III стадией заболевания в группе низкого риска после удаления 97% опухоли адывантная химиотерапия не проводилась. Остальные 8 (89%) детей были переведены на следующий этап лечения.

Длительность послеоперационного наблюдения колебалась от 9 до 30 мес (медиана 18 мес, размах от 14 до 24 мес), в группе высокого риска медиана составила 16 мес (размах от 12 до 22 мес), в группе промежуточного риска – 18 мес (размах от 15 до 24 мес). Последующее лечение включало полихимиотерапию у 8 (89%) пациентов, аутотрансплантацию костного мозга у 6 (67%), у больных группы высокого риска (5 пациентов) и группы промежуточного риска (1 пациент), лучевую терапию (у 2 пациентов группы высокого риска).

У пациента из группы низкого риска за период наблюдения 25 мес продолженного локального роста опухоли, прогрессирования заболевания не выявлено.

Отдалённые результаты лечения больных в группах низкого, промежуточного и высокого риска представлены в табл. 3.

Летальные исходы за указанный период наблюдения отсутствовали. Анализ бессобытийной выживаемости представлен на рис. 3.

Таблица 3

## Отдалённые результаты лечения детей с нейробластомой

Признак	Риск		
	низкий (1)	промежуточный (3)	высокий (5)
Локальное прогрессирование	0	0	2
Метастатическое прогрессирование	0	0	2
Бессобытийная выживаемость, %	100	100	60
Общая выживаемость, %	100	100	100

У 2 детей в группе высокого риска с III и IV стадией заболевания отмечалось прогрессирование заболевания в виде роста опухоли в первичном очаге на 3-м и 4-м месяце наблюдения соответственно, а также в очагах отдалённого метастазирования.

## Обсуждение

Положительный эффект дооперационного консервативного противоопухолевого лечения подтверждён морфологическими, аппаратными и лабораторными данными. Уменьшение объёма опухолевой массы на фоне предоперационной химиотерапии более чем на 75% от исходного размера произошло у 5 пациентов, у 1 ребенка уровень регресса составил 17%, у 3 остальных превышал 50%. Санация костного мозга к моменту хирургического лечения была достигнута у всех пациентов. При гистологическом исследовании удалённой опухоли однократно выявлен лечебный патоморфоз IV, III и II степени, в 5 (56%) наблюдениях – I степени, у 1 (11%) ребенка гистологических признаков лечебного патоморфоза выявлено не было, но макроскопический размер опухоли уменьшился. Нормативные значения NSE не были достигнуты ни у одного ребенка, однако в преобладающем количестве предоперационных исследований (8 наблюдений) уровень показателя не превышал 40 нг/мл и лишь в одном составил 171 нг/мл. Различий в группах риска, а также взаимосвязи с макроскопическим регрессом опухоли не наблюдалось ( $p > 0,3$ ). У 3 из 4 пациентов с IV стадией документирован регресс отдалённых метастазов (в лимфоузлах, яичке, лёгких, костях). У 1 ребёнка ответ на химиотерапию был минимальным и наряду с незначительным регрессом первичного очага (17%) отмечено отсутствие уменьшения размеров отдалённых метастазов в лёгких и лимфоузлах.

Таким образом, неоадьювантная химиотерапия привела к уменьшению размеров опухоли, способствуя радикальности хирургического лечения, а также к снижению степени злокачественности новообразования.

Для предотвращения тяжёлых осложнений планирование хирургического вмешательства осуществлялось с учётом факторов риска при визуализации, которые определялись по данным КТ с контрастированием, выполненной перед оперативным вмешательством [15]. Следует отметить, что регресс опухоли на фоне неоадьювантной химиотерапии приводил к уменьшению вовлеченности в патологический процесс крупных магистральных сосудов и жизненно важных органов. Количество факторов риска снижалось на 1–3 (медиана 2, размах от 1 до 2).

Общее количество факторов риска, обнаруженных во время операции (медиана 4, размах от 2 до 5), было ниже, чем при оценке методов визуальной диагностики, без ста-

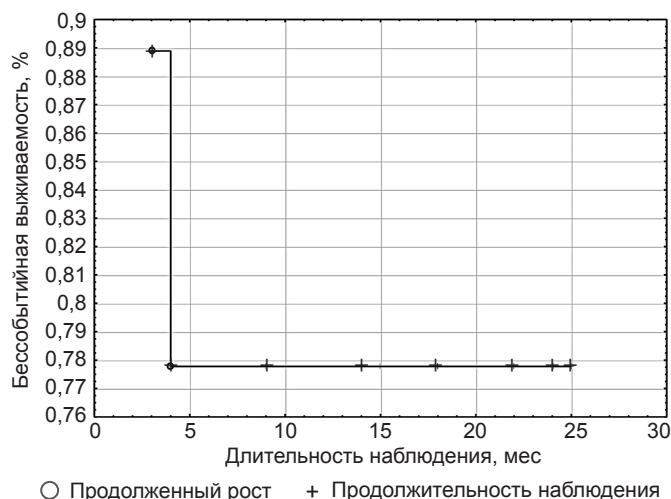


Рис. 3. Анализ бессобытийной выживаемости. График Каплана–Мейера.

тистически значимой разницы ( $p = 0,74$ ). При этом взаимосвязь между прямой и аппаратной визуализацией была значимо высокой ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,04$ ).

Размеры опухолевого очага, определенные макроскопически во время операции, колебались от 30 до 118 мм (медиана 53 мм, размах от 39 до 107 мм), при этом не всегда соответствовали таковым, рассчитанным по данным визуальной диагностики ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,093$ ).

Поскольку интерпретация результатов применения визуальных методов позволяет как оценивать дооперационную динамику размеров опухоли, так и 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. Полнота удаления оценивалась визуально без определения опухолевых клеток в краях резекции, что является допустимым для нейробластомы [11].

Указанные показатели радикальности удаления опухоли являются высокими в сравнении с данными других исследователей, сообщающих об объёме резекции, не превышающем 90% у четверти и более больных [5, 6].

Количество факторов, соответствующих критериям риска при визуализации в случае вовлечения сосудов, составило в среднем 4 (медиана 4, размах от 3 до 5). Следует отметить, что инвазивный рост опухоли в стенку сосуда даже при контакте с ним без деформации создавал значительные трудности при выделении, что у ряда больных приводило к развитию осложнений. Сосудистый шов был выполнен 10 раз у 4 (50%) больных.

В одном из трёх наблюдений при повреждении нижней полой вены в послеоперационном периоде по данным ультразвукового исследования с доплерографией и компьютерной томографией отмечено формирование пристеночного тромба и стеноза со снижением кровотока в интра- и супраренальных отделах при сохранении в инфра- и супраренальных отделах с некоторым усилением в подвздошных и бедренных венах. Клинических проявлений венозной недостаточности нижних конечностей и тазовых органов не наблюдалось. Последующее лечение продолжено консервативными методами.

Таблица 4

**Сравнительный анализ предикторов неблагоприятного прогноза заболевания у пациентов с рецидивом нейробластомы**

Признак	III стадия (1 наблюдение)	IV стадия (1 наблюдение)
Возраст постановки диагноза, мес	17	22
Амплификация гена <i>MYC-N</i>	Есть	Нет
Делеция 1р	Нет	Нет
Неoadьювантная химиотерапия	5 блоков / 5 мес	8 блоков / 4 мес
Регресс опухоли, %	98	17
Объём резекции, %	85	95
Перерыв в химиотерапии, дни	23	30

В одном наблюдении была выполнена перевязка левой гонадной вены, ещё в одном – ветви нижней брыжеечной артерии при отсутствии клинических последствий.

У 1 пациента при выделении левой почечной ножки выявлен тромб в сегментарной артерии верхнего полюса. Выполнена артериотомия, тромбэктомия. По данным доплероскопии в послеоперационном периоде выявлено отсутствие кровотока в изолированном участке верхнего полюса размерами 28 x 16 мм. Прогрессирования ишемии, нарушения функции почки, артериальной гипертензии впоследствии не было.

Из осложнений со стороны почек в 1-е сутки после резекции торакоабдоминальной опухоли зарегистрирован 1 случай тромбоза левой почечной артерии при отсутствии кровотока в ткани почки. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии восстановления кровотока не отмечалось. На 8-е послеоперационные сутки в связи с острым интраабдоминальным кровотечением выполнена релапаротомия. Во время операции обнаружено диафедное кровотечение из ложа удалённой опухоли, которое остановлено электрокоагуляцией, обнаружен протяжённый тромбоз почечной артерии, выполнена нефрэктомия. Осложнения со стороны правых почечных сосудов, нарушения функции контралатеральной почки в послеоперационном периоде отсутствовали.

Наиболее длительного лечения с многократными хирургическими вмешательствами потребовали последствия повреждения поджелудочной железы при резекции периаортальных участков нейробластомы у ребенка группы высокого риска. При контрольном обследовании на 7-е сутки после операции обнаружены признаки очагового панкреонекроза со скоплением жидкости в брюшной полости. Выполнялось дренирование брюшной полости на фоне антисекреторной, антибактериальной терапии. Прогрессирования некроза не наблюдалось, однако добиться прекращения скопления жидкости в брюшной полости не удалось. На 74-е сутки после резекции опухоли выполнена панкреатоцистостомия. Накопление панкреатического секрета в брюшной полости прекратилось.

Ребёнку, у которого наблюдалось прорастание опухоли в позвоночный канал на уровне позвонков T<sub>VIII</sub>—T<sub>XII</sub> без инвазии мозговых оболочек, произведено удаление паравертебральных участков. В послеоперационном периоде, а также при дальнейшем наблюдении признаков блокады спинного мозга выявлено не было.

Таким образом, 7 (78%) пациентов, включая ребенка с паретической кишечной непроходимостью, отнесены к группе II согласно классификации осложнений Dindo–Clavien [16]. Пациенты с панкреонекрозом и интраабдоминальным кровотечением на фоне лечения тромбоза почечной артерии отнесены к группе IV.

Превышение интервала в 21 день между курсами неoadьювантной и адьювантной химиотерапии отмечено у 5 (63%) из 8 пациентов.

Статистически значимый анализ возможных причин локального прогрессирования у 2 пациентов в группе высокого риска невозможен ввиду малого числа наблюдений. Сравнительный анализ возможных предикторов продолженного роста опухоли у указанных больных представлен в табл. 4.

Возраст начала специального лечения заболевания у обоих детей соответствовал интерквартильному размаху, превышая «рисковый» возраст у пациента с IV стадией (1 год) и не превышая такового у ребенка с III стадией заболевания (2 года). Из факторов риска у пациента с III стадией следует отметить амплификацию гена *MYC-N*.

Объём резекции в данном наблюдении был наименьшим во всей исследуемой выборке. У ребенка с IV стадией отмечался плохой «ответ» опухоли на неoadьювантную полихимиотерапию, несмотря на большее количество блоков. Перерыв в химиотерапии у обоих детей превышал 21 день, однако соответствовал интерквартильному интервалу для исследуемой выборки.

**Заключение**

Проведение неoadьювантной химиотерапии у пациентов с нейробластомой промежуточного и высокого риска способствует контролю региональных и отдалённых метастазов, уменьшению размеров опухоли, степени вовлечённости в патологический процесс крупных магистральных сосудов и жизненно важных органов, снижая риск послеоперационных осложнений и повышая радикальность резекции. Планирование хирургического вмешательства следует осуществлять с учётом критериев риска при визуализации. Радикальное удаление опухоли приемлемо лишь при отсутствии инвазивного роста в ткани прилежащих сосудов и внутренних органов, в противном случае целью резекции следует считать циторедукцию и устранение нарушений, вызванных компрессионным воздействием новообразования. Ввиду высокой частоты повреждения крупных сосудов, хирургическое вмешательство и лечение в раннем послеоперационном периоде у пациентов данной категории должно осуществляться бригадой, имеющей опыт резекции солидных опухолей центральной локализации и владеющей техникой сосудистого шва. В послеоперационном периоде следует проводить профилактику тромботических осложнений и контроль локальной гемодинамики даже при отсутствии зарегистрированного повреждения стенки крупных сосудов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Berthold F, ed. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Available at: [http://nodgo.org/sites/default/files/protokol\\_neuroblastoma-1.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf) [Usage date: 30.07.2017].
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Муфтахова Г.М., Моисеенко Р.А., Усычкина А.Ю., Тальпов С.Р. и др. Опухоли симпатической нервной системы: подходы к дифференциальной диагностике при локализации опухоли в забрюшинном пространстве. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (3): 66-72.
- Simon T., Fischer M., Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2016; 3(4): 36-47.

4. 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.
5. Поляков В.Г., Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Лебедев В.И., Казанцев А.П., Керимов П.А. и др. Хирургический метод при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 13-9.
6. Rubie H., De Bernardi B., Gerrard M., 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.
7. Bagatell R., McHugh K., Naranjo A. 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.
8. McGregor, L.M., Rao B.N., Davidoff A.M., Billups C.A., Hongeng S., Santana V.M. et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*. 2005; 104 (12): 2837-46.
9. Medary I., Aronson D., Cheung N.K. et al. Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy: implications for the timing of surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 521-25.
10. 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.
11. 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): 412-17.
12. Kiely E.M. The surgical challenge of neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 1994; 29: 128-33.
13. Holmes K., Sarnacki S., Poetschger U., Monclair T., Cecchetto G., Buffa P. et al. Influence of surgical excision on survival of patients with high-risk neuroblastoma. Report from study 1 of SIOP Europe (SIOPEN): Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. 2014, May 13-16; Germany: Cologne, 2014; 107.
14. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (8): 1466-77.
15. 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): 8483-89.
16. 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.
17. Zwaveling S. et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice?. *J. Pediatric surgery international*. 2012; 28: 953-59.
3. Simon T., Fischer M., Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2016; 3(4): 36-47. (In Russian)
4. Rachkov V.E., Sukhov M.N., Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Andreev E.S., Khelaya D.O. Possibilities of endovideosurgery in the treatment of neuroblastomas in children. *Detskaya khirurgiya*. 2014; 6: 18-23 (in Russian).
5. Polyakov V.G., Ryabov A.B., Kim E.F., Lebedev V.I., Kazantsev A.P., Kerimov P.A. et al. Surgical method for tumors of thoracoabdominal localization in children: the current state of the problem and the experience of the clinic. *Onkopediatriya*. 2014; 1: 13-19. (in Russian).
6. Rubie H., De Bernardi B., Gerrard M., 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.
7. Bagatell R., McHugh K., Naranjo A. 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.
8. McGregor, L.M., Rao B.N., Davidoff A.M., Billups C.A., Hongeng S., Santana V.M. et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*. 2005; 104 (12): 2837-46.
9. Medary I., Aronson D., Cheung N.K. et al. Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy: implications for the timing of surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 521-25.
10. 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.
11. 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): 412-17.
12. Kiely E.M. The surgical challenge of neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 1994; 29: 128-33.
13. Holmes K., Sarnacki S., Poetschger U., Monclair T., Cecchetto G., Buffa P. et al. Influence of surgical excision on survival of patients with high-risk neuroblastoma. Report from study 1 of SIOP Europe (SIOPEN): Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. 2014, May 13-16; Germany: Cologne, 2014; 107.
14. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (8): 1466-77.
15. 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): 8483-89.
16. 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.
17. Zwaveling S. et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice?. *J. Pediatric surgery international*. 2012; 28: 953-59.

## REFERENCES

1. Berthold F, ed. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Available at: [http://nodgo.org/sites/default/files/protokol\\_neuroblastoma-1.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf) [Usage date: 30.07.2017].
2. Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Muftakhova G.M., Moiseenko R.A., Usyckina A.Yu., Talypov S.R. et al. Tumors of the symp-

Поступила 21 января 2018

Принята в печать 02 апреля 2018

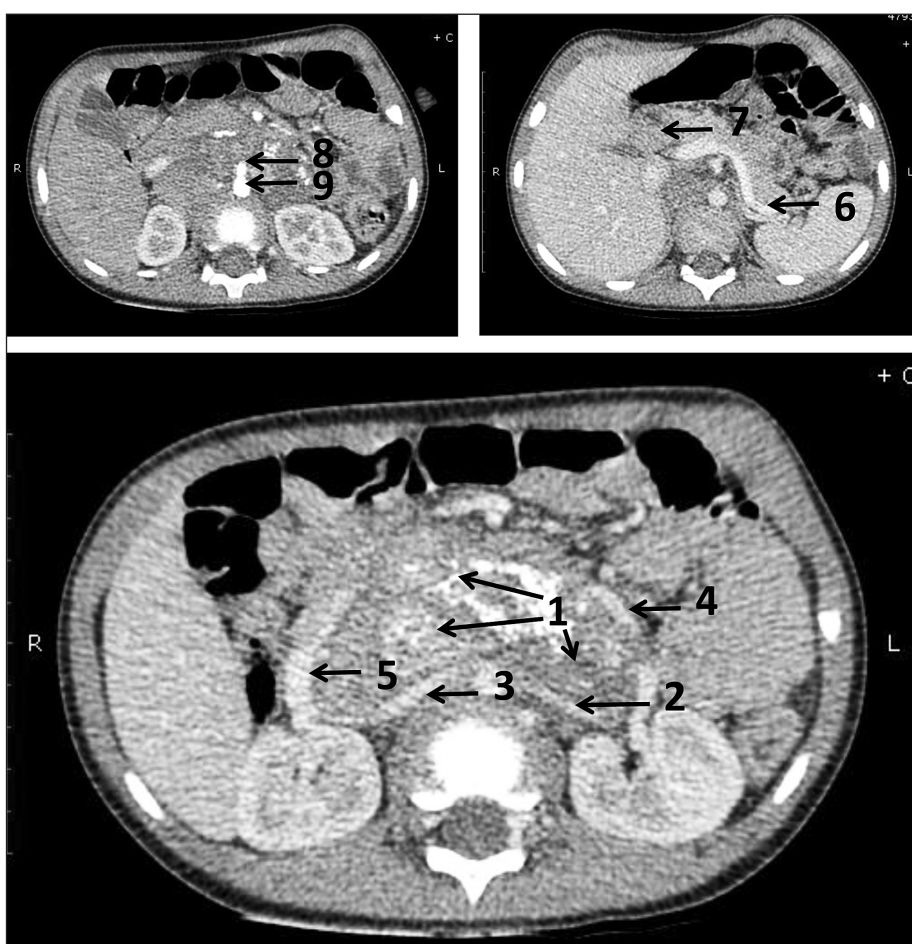


Рис. 1. Больной Г., 2 г. 10 мес. МСКТ брюшной полости с контрастным усилением.

Стрелками обозначены: 1 – опухоль забрюшинного пространства; 2 – левая почечная артерия; 3 – правая почечная артерия; 4 – левая почечная вена; 5 – правая почечная вена; 6 – селезеночные артерия и вена; 7 – ворота печени; 8 – чревной ствол; 9 – аорта; нижняя полая вена компримирована образованием и не визуализируется.

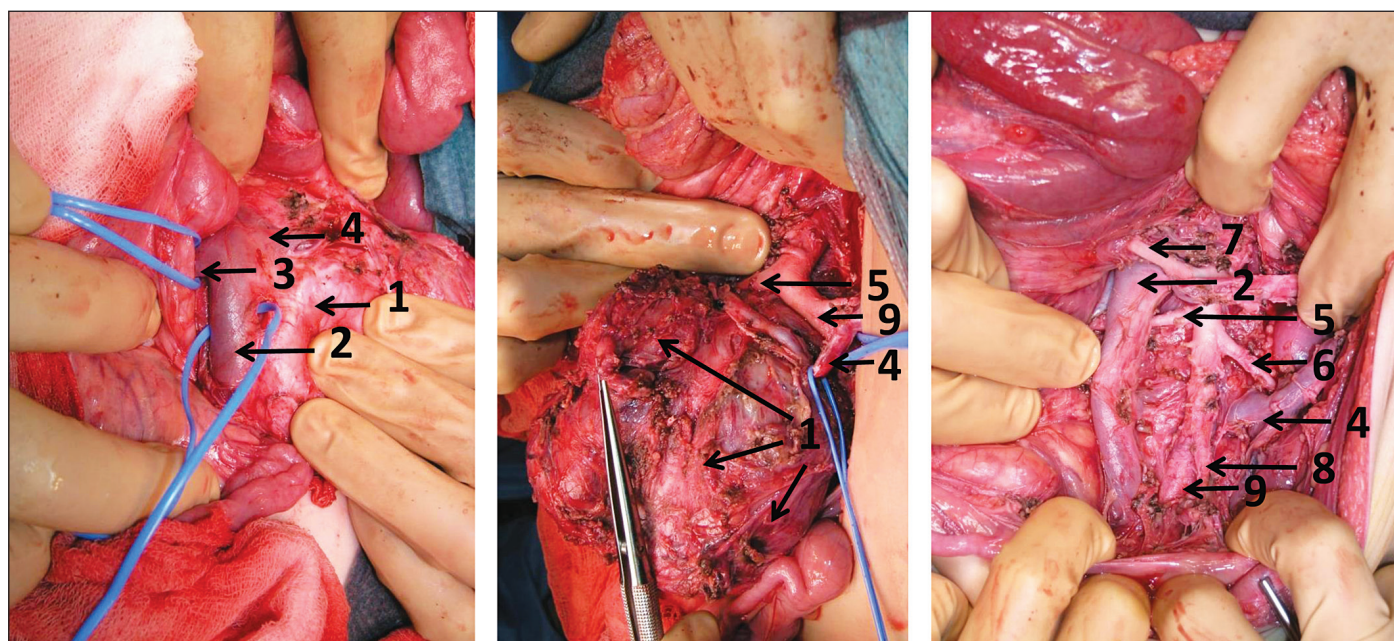


Рис. 2. Больной Г., 2 г. 10 мес. Этапы удаления опухоли забрюшинного пространства: а, б – на этапах удаления; в – после удаления.

Стрелками обозначены: 1 – опухоль забрюшинного пространства; 2 – нижняя полая вена; 3 – правая почечная вена; 4 – левая почечная вена; 5 – правая почечная артерия; 6 – левая почечная артерия; 7 – верхняя брыжеечная артерия; 8 – нижняя брыжеечная артерия; 9 – аорта.