

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ КТ И МРТ, НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ШЕИ

Терновая Е.С.¹, Рубцова Н.А.², Качанов Д.Ю.¹, Шаманская Т.В.¹,
Варфоломеева С.Р.³, Терещенко Г.В.¹

Цель исследования. Повысить эффективность методов лучевой диагностики при стадировании пациентов с нейробластомой (НБ) в соответствии с классификацией Международной группы по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)) и определить их роль в выборе тактики лечения данных пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы данные 10 пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» за период с 2013 по 2017 год с диагнозом: Нейробластома с локализацией первичной опухоли в области шеи. Изучены данные компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием по стандартной методике с целью выявления факторов риска – Image Defined Risk Factors (IDRF). КТ и МРТ выполнялись при поступлении и после 2, 4 и 6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ). Протоколы операции и данные визуализации были сопоставлены и проанализированы для оценки совпадения объема проведенного хирургического лечения.

Результат. Распространенность первичной нейробластомы в области шеи составила 2,2% от всех случаев выявленной НБ (449 наблюдений). У 7 детей были выявлены факторы риска. В соответствии с системой INRGSS стадия L2 была установлена в 40% случаев, стадия M – в 30% случаев, MS – в 20% и L1 – в 10% случаев. Всем пациентам без факторов риска и 1 пациенту, с диагностированным фактором риска, провели макроскопически радикальную операцию после первичного обследования. У 6 пациентов ограничили биопсией после первичного обследования. 2 пациентам провели оперативный этап лечения в отсроченные сроки после неoadъювантной ПХТ.

Заключение. Полученные данные показывают, что проведение КТ и МРТ шеи с контрастированием позволяет провести не только предоперационное стадирование в соответствии с Международной классификацией (INRG), но и топографический анализ резектабельности опухоли путем оценки распространенности процесса на окружающие структуры и выявления факторов риска IDRF.

1 - ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. г. Москва, Россия.
2 - МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.
3 - НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. г. Москва, Россия.

Ключевые слова: нейробластома, факторы риска, IDRF, INSS, INRGSS, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, педиатрия.

Контактный автор: Терновая Е.С., e-mail: ekaterina.ternovaya@gmail.com

Для цитирования: Терновая Е.С., Рубцова Н.А., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Терещенко Г.В. Влияние факторов риска, выявляемых при КТ и МРТ, на тактику лечения пациентов с нейробластомой шеи. REJR 2019; 9(4):43-55. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-43-55.

Статья получена: 11.10.19

Статья принята: 28.10.19

INFLUENCE OF RISK FACTORS IDENTIFIED ON CT AND MRI ON THE TREATMENT TACTICS IN PATIENTS WITH NECK NEUROBLASTOMA

Ternovaya E.S.¹, Rubtsova N.A.², Kachanov D.Yu.¹, Shamanskaya T.V.¹,
Varfolomeeva S.R.³, Tereshchenko G.V.¹

Purpose. The study aimed to evaluate clinical role of CT and MRI in staging of patients with cervical neuroblastoma (NB) and influence of the imaging modalities on choice of optimal timing and volume of surgical resection

Materials and methods. Data of 10 patients with histologically proven cervical NB admitted to Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between 2013-2017 was analyzed. All cases underwent CT scans and MRI for diagnosis and post-chemotherapy follow-up. Operation notes were analyzed for surgical radicality and timing of the surgical treatment. CT and MRI imaging reports were reviewed for Image Defined Risk Factors (IDRF).

Results. Prevalence of cervical NB was 2,2% (out of 449 cases). 7 children had positive IDRF. L2 stage was found in 40%, stage M in 30%, MS in 20% and L1 in 10%. Complete resection was possible in all patients without any IDRF and in 1 patient with IDRF. 6 patients had biopsy after initial diagnosis. 2 patients have undergone surgical treatment after pre-operative chemotherapy.

Conclusion. CT and MRI are valuable imaging techniques for accurate pretreatment staging of patients with NB. IDRFs help establish best timing and optimal extent of surgical treatment in patient with neuroblastoma.

Keywords: neuroblastoma, image defined risk factors, IDRF, pediatrics, INSS, INRGSS.

Corresponding author: Ternovaya E.S., e-mail: ekaterina.ternovaya@gmail.com

For citation: Ternovaya E.S., Rubtsova N.A., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Tereshchenko G.V. Influence of risk factors identified on CT and MRI on the treatment tactics in patients with neck neuroblastoma. REJR 2019; 9(4):43-55. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-43-55.

Received: 11.10.19

Accepted: 28.10.19

Нейробластома (НБ) – сложное гетерогенное заболевание, которое развивается из эмбриональных клеток, предшественников симпатической нервной системы. По распространенности НБ занимает третье место в детской популяции после лейкозов и опухолей центральной нервной системы [1, 2]. Нейробластома является наиболее частой солидной опухолью детей младшего возраста и до 41% случаев НБ диагностируется в течение первых 3 месяцев жизни [3]. Локализация первичной опухоли в области шеи составляет приблизительно 3-5% от всех нейробластом [4].

Большинство нейробластом шеи сопровождаются клиническими проявлениями, в основном связанными с нарушением симпатической иннервации орбиты и глазного яблока (синдром Бернара-Горнера и птоз верхнего века) [5, 6]. В случае бессимптомного течения заболевания НБ в области шеи обычно выявляется родителями самостоятельно как увеличение

или участок набухания в области шеи, что заставляет их обратиться за консультацией к педиатру или ЛОР-специалисту. Как правило, на первичном этапе диагностики пациентам проводят УЗИ области шеи, на котором определяется солидное образование, после чего пациентам для дальнейшего обследования, в рамках уточнения диагноза и оценки распространенности процесса, назначаются лабораторно-инструментальные методы исследования и методы лучевой диагностики такие, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

В настоящее время результаты лечения детей с НБ улучшаются, это отражается в увеличении показателей выживаемости у пациентов группы высокого риска и применении успешных стратегий сокращения лечения у пациентов в группах низкого (группа наблюдения) и промежуточного риска. Разработка современных методов диагностики и лечения пациентов с НБ направлена на сокращение объема терапии с

1 - Dmitry Rogachev National Research Center.
2 - P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute.
3 - N.N. Blokhina National Medical Research Center for Oncology. Moscow, Russia.

сохранением успешных показателей общей выживаемости [7].

Хирургическое лечение является важным у пациентов с нейробластомой любой локализации, в том числе в области шеи, но учитывая близость расположения первичной опухоли к жизненно важным структурам таким, как позвоночная артерия, сонная артерия, внутренняя яремная вена, трахея, шейное нервное сплетение и черепно-мозговые нервы IX-XII пары, эти опухоли трудно резецировать, и хирургическое вмешательство может привести к значительным послеоперационным осложнениям. Для выявления потенциальных рисков развития хирургических осложнений Европейской группой по изучению НБ International Neuroblastoma Risk Group (INRG) была предложена предоперационная классификация пациентов, основанная на данных визуализации – International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), представленная в таблице №1.

Данная классификация используется в клинической практике параллельно с классификацией, основанной на анатомических данных – Международной классификацией НБ, International Neuroblastoma Staging System (INSS), представленной в таблице №2 [8, 9, 10].

Классификация INRGSS основана на уже

предопределённых критериях – факторах риска, выявляемых по данным визуализации – Image Defined Risk Factors (IDRF). Изначально концепция факторов риска была представлена только хирургическими факторами риска (Image Defined Surgical Risk Factors) и была введена во время Европейского многоцентрового исследования SIOPEN-LNESG1 [11]. В дальнейшем рабочая группа INRG рекомендовала термин «факторы риска, определяемые по данным визуализации» (IDRF), расширив тем самым рекомендации не только для хирургического лечения, но и для определения тактики неoadъювантной терапии.

В системе INRGSS все пациенты без факторов риска относятся к стадии L1, а с выявленными факторами риска относятся к стадии L2. Две дополнительные стадии, M и MS соответствуют стадиям 4 и 4S по системе INSS – местно-распространенные опухоли с диссеминацией в костный мозг, кости, удалённые лимфоузлы, печень, кожу и/или в другие органы и локализованная первичная опухоль у детей в возрасте до 18 месяцев (стадии 1, 2a или 2b) с диссеминацией только в печень, кожу и/или костный мозг соответственно. Наличие или отсутствие факторов риска IDRF может влиять на выбор времени проведения и объём

Таблица №1. INRGSS стадирование на основе данных визуализации.

L1	Локализованная опухоль, без вовлечения жизненно важных структур (факторов риска при визуализации) и ограниченная одной анатомической областью
L2	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких факторов риска при визуализации
M	Диссеминация опухоли в костный мозг, кости, удаленные лимфатические узлы, кожу, печень и/или другие органы
MS	Отдаленные метастазы у детей <18 месяцев, ограниченные кожей, печенью и/или костным мозгом (<10 % ядродержащих клеток)

Brisse, H.J., McCarville M.B., Granata, C., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology, 2011. 261(1): p. 243-57. [9]

Таблица №2. Стадирование нейробластом по INSS.

Стадия	Описание
1	локализованная опухоль, полностью удалённая, с или без микроскопической остаточной болезни, репрезентативные ипсил- и контралатеральные лимфатические узлы без микроскопического поражения.
2A	локализованная опухоль, неполностью удалённая, репрезентативные билатеральные лимфатические узлы - микроскопическ н поражены
2B	локализованная, полностью или неполностью удалённая опухоль. ипсилатеральные лимфатические узлы микроскопически поражены контралатеральные нет.
3	пересекающая среднюю линию с или без поражения лимфатических узлов или локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных лимфатических узлов с двусторонним поражением лимфатических узлов.
4	диссеминация опухоли в костный мозг, кости, удалённые лимфоузлы, печень, кожу и/или в другие органы.
4S	локализованная первичная опухоль (стадии 1, 2a или 2b) с диссеминацией только в печень, кожу и/или костный мозг. Только дети 1-го года жизни. Поражение КМ - не выражено (< 10% опухолевых клеток, mIBG для КМ - негативно)

McCarville MB. Imaging neuroblastoma: what the radiologist needs to know. Cancer Imaging. 2011;11(1A):S44-S47. doi:10.1102/1470-7330.2011.9008. [8]

Таблица №3. Факторы риска НБ области шеи, определяемые при проведении топографических методов исследования.**А. Ипсилатеральное распространение опухоли в пределах двух анатомических областей**

- A.1 Область шеи – грудная клетка
- A.2 Грудная клетка – брюшная полость
- A.3 Брюшная полость – малый таз

В. Область шеи

- V.1 Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену
- V.2 Распространение опухоли на основание черепа
- V.3 Сдавление опухолью трахеи

С. Шейно-грудной отдел

- C.1 Вовлечение плечевого сплетения
- C.2 Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерии
- C.3 Компрессия трахеи

Г. Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условии:

- G.1 Поражение более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или премедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или нарушение сигнала от спинного мозга

Brise, H.J., McCarville M.B., Granata, C., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology, 2011. 261(1): p. 243-57. [8]

хирургического этапа лечения. Для упрощения регистрации факторов риска IDRF в заключении протоколов рентгенологических исследований, рабочей группой по изучению нейробластом были предложены буквенное и числовое обозначение каждого из факторов риска, указанных в таблице №3.

В литературе недостаточно освещен вопрос о клинических и биологических характеристиках нейробластомы, локализованной в области шеи, в силу редкости такой локализации. Имеющиеся исследования демонстрируют, что хирургия является одним из значимых этапов лечения пациентов с НБ независимо от группы риска, и поддерживают его как метод выбора, но они не дают рекомендаций относительно степени и оптимального времени проведения хирургического этапа терапии, необходимых для успешного лечения пациентов с НБ шеи. По данным ряда исследований, радикальные операции рекомендуются только пациентам с низким риском развития послеоперационных осложнений [12, 13]. Сложное анатомическое расположение опухоли при нейробластоме шеи, возможное вовлечение магистральных сосудов и нервных сплетений, позволяет рассматривать хирургические вмешательства при данной патологии как ассоциированные с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, диктуя в свою очередь необходимость разработки системы предоперационного стадирования и планирования объема операции с учетом вероятности развития осложнений по данным лучевых методов исследования. Из лучевых методов исследования для определения факторов риска IDRF у пациентов с нейробластомой используют данные КТ или МРТ.

Цель исследования.

Повысить эффективность методов лучевой диагностики при стадировании пациентов с нейробластомой (НБ) в соответствии с классификацией Международной группы по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)) и определить их роль в выборе тактики лечения данных пациентов.

Материалы и методы.

Проанализированы данные 10 пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» за период с 2013 по 2017 год с диагнозом: нейробластома с локализацией первичной опухоли в области шеи. Собранные клинические данные включали пол пациента, возраст на момент постановки диагноза, гистологический подтип опухоли, биологические характеристики опухоли, стадию заболевания в соответствии с классификацией INSS и классификацией INGRSS, группу риска в соответствии с протоколом Немецкой группы по изучению НБ (NB-2004, руководитель группы – профессор F. Berthold), оценивались время и объем хирургической резекции, количество курсов химиотерапии перед оперативным вмешательством.

Был проведен анализ всех предшествующих оперативному этапу лечения данных визуализации КТ и/или МРТ. Исследования проводились с использованием 16-ти срезового компьютерного томографа GE Brightspeed. При локализации первичной опухоли в области шеи, особенно при подозрении на возможность интраспинального распространения опухоли, дополнительно выполняли МРТ на томографе GE Signa (напряжение магнитного поля 1,5 Т) или на томографе Philips Achieva (напряжение магнитного поля 3 Т).

Для обеспечения адекватной визуализа-

Таблица №4. Клиническая характеристика полученных данных.

Пациент	Пол	Возраст мес	Локализация	INSS	Симптомы	Гр риска	MYCN амп
1	м	7	НБ шеи справа	4S	Образование в области шеи	наблюдения	-
2	ж	12	Смешанная ГНБ шеи и зад е- верхнего средостения	3	Образование в области шеи	наблюдения	-
3	ж	1	НБ шеи справа	2b	Образование в области шеи	наблюдения	-
4	м	1	НБ шеи слева с распространением в верхнее средостение	4S	Увеличение левой руки в объеме, отеки, мраморная окраска кожных покровов	наблюдения	-
5	м	4	НБ шеи слева и верхне-заднего средостения	2	Кашель, увеличение шеи	наблюдения	-
6	м	2	НБ шеи справа	4	Птоз справа, синдром Горнера	промежуточного	-
7	ж	4	НБ шеи и забрюшинного про- странства слева (первично- множественная опухоль)	4	С ндром Горнера с рождения	промежуточного	-
8	м	5	НБ шеи справа	2b	Асимметрия глазных щелей	высокого	+
9	ж	29	НБ шеи справа	2b	Синдром Горнера справа	высокого	+
10	ж	10	НБ шеи справа	4	Птоз, миоз, отставание глаза в росте	высокого	+

ции и дифференцировки смежных структур при каждом исследовании использовали препараты для внутривенного контрастирования. При проведении КТ использовали контрастный препарат (КП) Йодиксанол (GE Healthcare, Ireland), Йопромид (Bayer AG, Germany) или Йобитридол (Guerbet, France) внутривенно из расчета 2-2,5 мл/кг массы тела.

При МРТ использовали Гадопентетовую кислоту (Bayer AG, Germany), Гадодиамид (GE Healthcare, Ireland) или Гадотеровую кислоту (Guebert, France). КП применяли из расчета 0,1-0,2 мл/кг массы тела.

Компьютерная томография проводилась в аксиальной плоскости с последующей мультипланарной реконструкцией в сагиттальных и корональных проекциях с толщиной среза 0,625 мм.

Протокол МРТ включал по 3 последовательности в аксиальной и корональной плоскостях: T1 взвешенные изображения (ВИ), T2-ВИ и программы с подавлением сигнала от жира T2-ВИ/FatSat или STIR. Дополнительно выполнялись: одна последовательность в сагиттальной плоскости T2-ВИ или STIR, постконтрастные последовательности T1-ВИ, а также диффузионно-взвешенные исследования (ДВИ) с b-фактором 0, 500 и 1000.

Во время исследования соблюдались все фазы контрастирования: артериальная (в момент введения КП), венозная (50 с – 1 мин от момента введения КП) и паренхиматозная (1,5-

2 мин от введения КП). В случае длительного исследования или маленького возраста пациентов, с целью снижения артефактов, исследования проводились с применением анестезиологического пособия.

Факторы риска IDRФ оценивались в соответствии с международными критериями, указанными в таблице №3. Наличие факторов риска IDRФ было отражено в протоколе каждого рентгенологического исследования пациента как первичного, так и выполненного в динамике.

Измерение объема опухоли (см³) проводилось при поступлении пациента, в динамике после курсов неoadъювантной ПХТ и после оперативного лечения (в случае наличия остаточного компонента). Измерения проводились в соответствии со следующей формулой: два максимальных размера, измеренных в параллельной плоскости на аксиальной проекции, и один вертикальный размер в сагиттальной или корональной проекциях: a =длина (см), b=ширина (см), c=толщина (см) $V = \frac{a \times b \times c}{6} \times 0,52 \times A \times B \times C$ в см³.

В случае первично нерезектабельной опухоли проводился анализ динамики объема опухоли, выражаемый в процентах, и количественный анализ динамики факторов риска на фоне неoadъювантной ПХТ.

Результаты.

Нейробластома с локализацией в области шеи была выявлена у 10 из 449 пациентов

(2,2%). Распределение по полу составило 1:1 (5 мальчиков и 5 девочек), медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,5 месяцев (разброс 1-29 мес.). Гистологически у 9 пациентов была верифицирована нейробластома и у 1-го пациента смешанная ганглионейробластома (ГНБ). В соответствии с классификацией INSS распределение на стадии составило: 2 стадия – 4/10 (40%) пациентов, 3 стадия – 1/10 (10%) пациентов, 4 стадия – 3/10 пациентов (30%), 4S стадия – 2/10 (20%) пациентов.

У 3-х пациентов была выявлена амплификация гена MYCN, т.е. высокая группа риска. Промежуточная группа риска была у 2-х пациентов. К группе низкого риска (требующие наблюдения в динамике) были отнесены 5 из 10 пациентов. Клиническая характеристика полученных данных представлена в таблице №4.

У 7-ми пациентов была выявлена нейробластома, расположенная в области мягких тканей шеи справа, у 1-го из которых новообразование распространялось в область верхнего средостения. У 3-х пациентов нейробластома была диагностирована слева, из которых у 2-х пациентов опухоль также распространялась в область верхнего средостения, а у 1-го пациента была диагностирована мультифокальная опухоль с сочетанным поражением шеи и абдоминального пространства. У 2-х пациентов опухоль пересекала срединную линию тела. В 1-м случае опухоль распространялась в позвоночный канал с его перекрытием более чем на 1/2 просвета и у 2-х пациентов НБ распространялось в фораменальные отверстия позвонков.

При проведении КТ и МРТ нейробластомы могут определяться как солидными, так и кистозно-солидными образованиями [14]. У исследуемой группы пациентов преобладала многоузловая солидная структура новообразования. На полученных томограммах в 70% случаев нейробластома представляла собой неоднородную массу, неправильной формы, с четкими неровными контурами. У 4-х пациентов в толще новообразования при КТ (до введения контрастного препарата) визуализировались гиподенсные участки, которые соответствовали зонам некроза, а у 8 пациентов выявлялись участки повышенной плотности и кальцинаты (рис. 1).

Во всех случаях накопление контрастного препарата было неоднородное, активное. До введения КП плотность нейробластомы колебалась в пределах 25-35 HU. В венозную фазу плотность опухоли достигала 100-120 HU, в паренхиматозную фазу контрастирования отличалась незначительно по сравнению с венозной фазой.

На МР-томограммах нейробластома имела преимущественно изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, гиперинтенсивный сигнал на

T2-ВИ и повышенный сигнал на программах с подавлением сигнала от жировой ткани.

Известно, что нейробластома имеет тенденцию распространяться вокруг региональных структур, а не инфильтрировать их. Вовлечение сосудов без инфильтрации их оболочки является характерным признаком для нейробластомы. В связи с этим, контакт опухоли с кровеносными сосудами не считается фактором риска, лишь охват ею более 50% окружности артерии или отсутствие контрастного препарата в просвете вены считается положительным фактором риска и обозначается термином «вовлечение» [9].

При анализе данных КТ и МРТ при поступлении у 7 пациентов были диагностированы факторы риска IDRF (у 2 пациентов диагностирован 1 фактор риска, у 4 – диагностировано сочетание двух факторов риска и 1 пациент имел сочетание 3-х факторов риска). Наиболее частым (у 6 пациентов) был фактор риска В.1 – «опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерию и/или внутреннюю яремную вену». У 3 пациентов наблюдался фактор риска С.2 – «вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерий» и у 2 пациентов выявлен фактор риска В.2 – «распространение опухоли на основание черепа».

Таким образом, по классификации INGRSS из 10 пациентов с нейробластомой шеи, стадия L1 была установлена у 1 пациента (10%), стадия L2 – у 4 пациентов (40%), стадия M – у 3 (30%) и у 2 пациентов (20%) – стадия MS.

В группу низкого риска (пациенты требующие наблюдения в динамике без проведения ПХТ) были классифицированы 5 пациентов. Одному из 5 пациентов данной группы со стадией L1 провели успешную макроскопически радикальную операцию сразу после первичного исследования, так как у него не было выявлено факторов риска по данным визуализации (рис. 2).

У 4 пациентов были выявлены факторы риска IDRF. Пациенту с сочетанием 3 факторов риска на первоначальном этапе была проведена циторедуктивная операция. По данным контрольного обследования редукция объема опухоли составила 40%. В дальнейшем пациент был оставлен под динамическим наблюдением.

В группе низкого риска (наблюдения) ПХТ пациентам с НБ проводится в зависимости от наличия/отсутствия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) [15]. После первичного обследования было выявлено 3 таких пациента. Данным пациентам на начальном этапе провели биопсию опухоли и курс ПХТ. При контрольном обследовании у 1 пациента было отмечено уменьшение объема опухоли на 90% и у 2 было отмечено уменьшение объема на 8% и 8,5% (табл. №5).

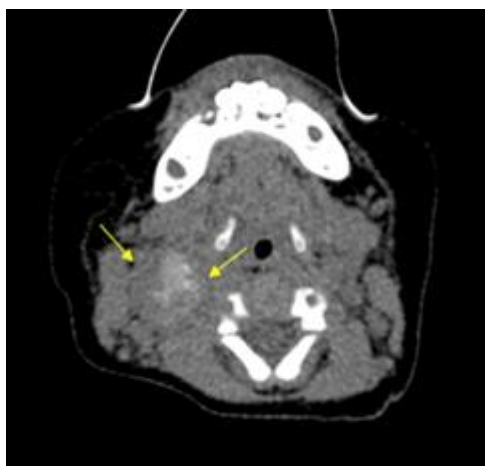


Рис. 1 а (Fig. 1 a)



Рис. 1 б (Fig. 1 b)

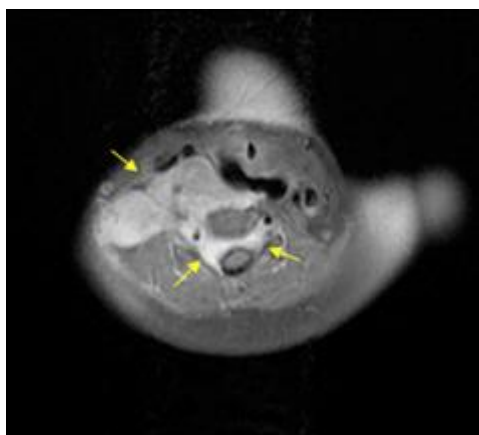


Рис. 1 в (Fig. 1 c)



Рис. 1 г (Fig. 1 d)

Рис. 1. КТ (а,б) и МРТ (в,г) с контрастированием.

Пациент Б., 5 мес. Диагноз: Нейробластома области шеи справа, II ст. по INSS, L2 ст. по INRGSS, высокая группа риска.

а - Нативное исследование; стрелками указано солидное образование, неоднородной структуры за счет включений кальцинатов.

б - Венозная фаза контрастирования. Тот же пациент. Образование имеет четкие ровные контуры, распространяется вдоль магистральных сосудов, неоднородно накапливает КП.

в, г - МРТ с контрастированием, аксиальная и сагиттальная плоскость соответственно. Пациентка К., 12 мес. Диагноз: Нейробластома шеи и задне-верхнего средостения справа с интраспинальным распространением на уровне С2-Th1 позвонков, III ст. по INSS, L2 ст. по INRGSS, группа наблюдения. Образование шеи с паравертебральным и заглоточным распространением в область заднего средостения, пересекает срединную линию, через м/п отверстия справа распространяется до контралатеральных м/п отверстий.

Fig. 1. CT and MRI with contrast enhancement.

a - Patient B., 5 m. Diagnosis: right cervical NB, stage 2 INSS, L2 stage INRGSS, high-risk group. In the right cervical area there is a large heterogeneous solid mass with calcifications on CT scans.

b - Same patient. Contrast enhancement. Lesion has even margins, spreads along major vessels and heterogeneously enhances.

c,d - Patient, 12m. Diagnosis: NB of neck and upper mediastinal regions with intraspinal invasion at the level of C2-Th1 vertebrae, stage 3 INSS, L2 stage INRGSS, low-risk group. MRI shows large mass in paravertebral space crossing the middle line, lesion invades spinal canal through foramen on the right and crosses to the contralateral foramen. Actively enhances on post-contrast sequence.

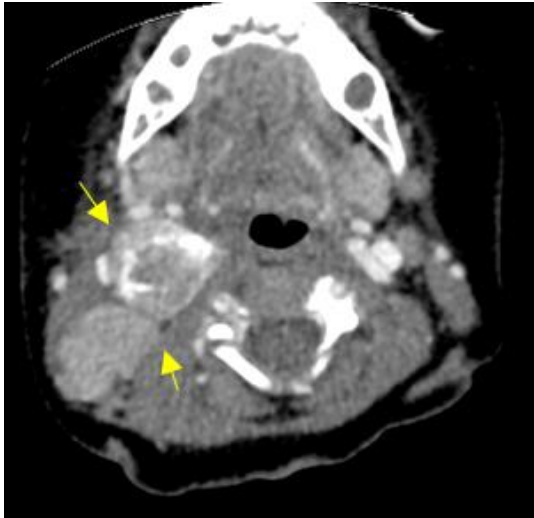


Рис. 2 а (Fig. 2 a)

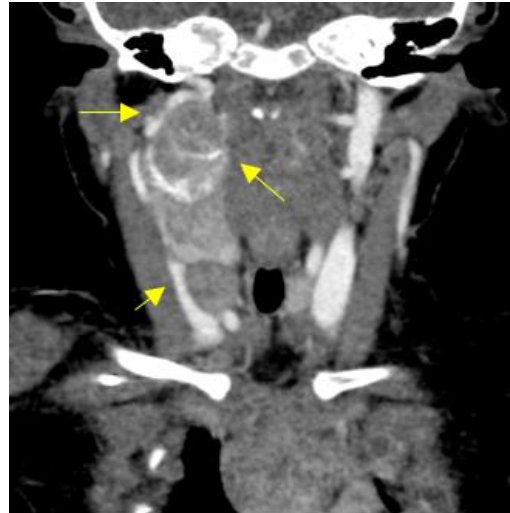


Рис. 2 б (Fig. 2 b)



Рис. 2 в (Fig. 2 c)

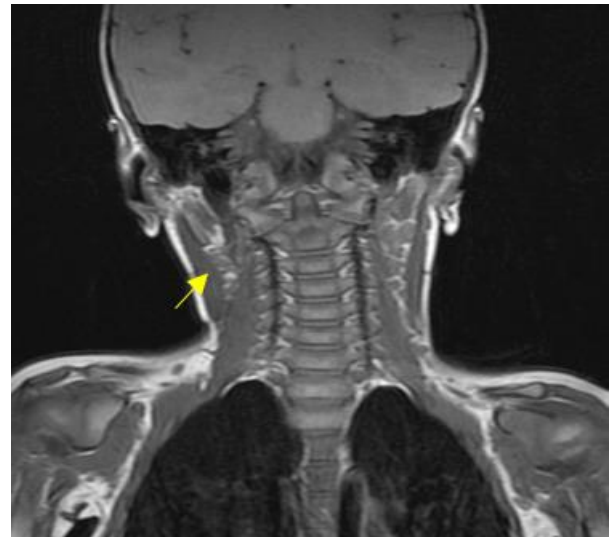


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

Рис. 2. КТ (а,б) и МРТ (в,г) с контрастированием.

Пациент С., 1 мес. Диагноз: Нейробластома шеи справа, 2 ст. по INSS, L1 ст. по INRGSS, IDRF отсутствуют.

а, б - КТ с контрастным усилением, венозная фаза. Крупные сосуды отеснены образованием, проходят по верхнему и латеральному контурам образования. В правой яремной вене виден контраст на всем протяжении.

в, г - МРТ с контрастированием, после хирургического этапа лечения. Признаков образования не выявлено.

Fig. 2. CT and MRI with contrast enhancement.

Patient S., 1m. Diagnosis: Right cervical NB, 2 stage INSS, L1 INRGSS, IDRF negative.

a, b - Contrast enhanced CT images show major blood vessels displaced by the tumor and position along upper and lateral margins of the lesion.

c, d - Contrast enhanced T1-weighted MRI images after surgery shows no signs of residual disease

В группе промежуточного риска (2 пациента) не было выявлено факторов риска IDRF, что позволило провести им макроскопически радикальную операцию без осложнений после первичного исследования. После этого пациенты продолжили лечение в соответствии с протоколом NB-2004 (табл. №6).

У всех пациентов группы высокого риска (3 пациента) были выявлены фактора риска IDRF (рис. 3). Одному пациенту, несмотря на выявленные факторы риска, провели макро-

скопически радикальную операцию без развития интраоперационных осложнений.

Второму пациенту была проведена операция в отсроченное время с макроскопически остаточной опухолью. Факторами риска IDRF данного пациента были: В.1 – «опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерию и/или внутреннюю яремную вену» и В.2 – «распространение опухоли на основание черепа». После первичного исследования пациенту провели расширенную биопсию. По данным кон-

Таблица №5. Группа низкого риска.

N	INRG SS	IDRF	Тип первичного хирургического вмешательства	Результат	Тип дальнейшего лечения	Катамнез
1	MS	B.1, B.2	Биопсия +ПХТ	Уменьшение на 90%	2 блок ПХТ	Жив с остаточной опухолью, под динамическим наблюдением
2	L2	G.1, B.1	Биопсия. + ПХТ	Уменьшение на 8,5%	2 блок ПХТ	Прогрессия – перевод в группу промежуточного риска
3	L1	-	Макроскопически радикальная операция	Уменьшение на 98%	Наблюдение	Жив без остаточной опухоли, под динамическим наблюдением
4	MS	A.1, B.1, C.2	Биопсия	Уменьшение на 40%	Операция - макроскопически остаточная опухоль	Жив с остаточной опухолью, под динамическим наблюдением
5	L2	A.1, C.2	Биопсия. + блок ПХТ	Уменьшение на 8%	Наблюдение	Наблюдение

Таблица №6. Группа промежуточного риска.

№ пациента	INRG SS	IDRF (инициально)	Объем опухоли (инициально) см ³	Объем оперативного вмешательства (инициально)	Катамнез
6	M	нет	26	Макроскопически радикальная операция	Жив без остаточной опухоли под динамическим наблюдением
7	M	нет	35	Макроскопически радикальная операция	Жив без остаточной опухоли под динамическим наблюдением

Таблица №7. Группа высокого риска.

№ пациента	INRGSS	IDRF	Объем опухоли см ³	Объем оперативного вмешательства	Объем опухоли (перед второй операцией)	IDRF (перед второй операцией)	Объем оперативного вмешательства (отсроченного)	Катамнез
8	L2	B.1	12	Макроскопически радикальная операция	-	-	-	Жив без остаточной опухоли
9	L2	B.1, B.2	25	Биопсия	0,6	B.1, B.2	Макроскопически радикальная операция	Жив без остаточной опухоли
10	M	B.1, C.2	357	Биопсия	370	B.1	Макроскопически остаточная опухоль	Прогрессирование

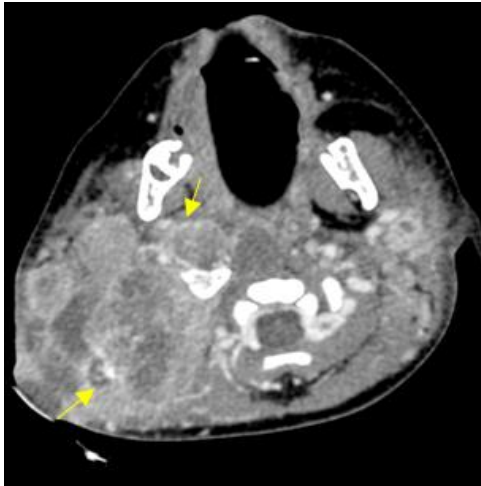


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

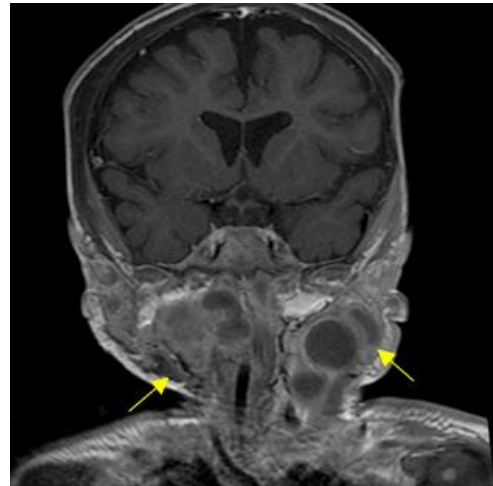


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

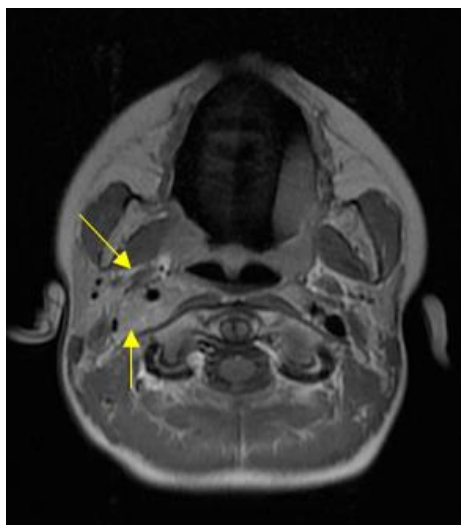


Рис. 3 в (Fig. 3 с)

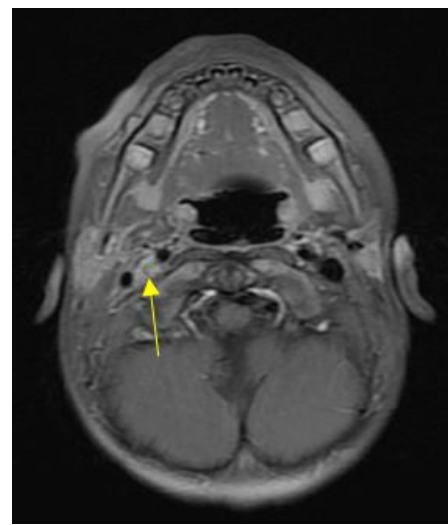


Рис. 3 г (Fig. 3 д)

Рис. 3. КТ (а) и МРТ (б,в,г) с контрастированием.

а, б - КТ и МРТ с контрастным усилением соответственно. Пациентка, 10 мес. Диагноз: Нейробластома шеи справа, 4 ст. по INSS, М ст. по INRGSS, группа высокого риска.

IDRF В.1 – опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену. Образование распространяется за срединную линию тела.

в - МРТ с контрастным усилением. Пациентка, 29 мес. Диагноз: Нейробластома области шеи справа, 2 ст. по INSS, L2 INRGSS, группа высокого риска.

IDRF В.1 – опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену. В2 – опухоль распространяется на область основания черепа.

г - МРТ после оперативного лечения, та же пациентка. В области бифуркации ОСА сохраняется остаточный компонент опухоли.

Fig. 3. CT and MRI with contrast enhancement.

а, б - Patient, 10 m. Diagnosis: Cervical NB, 4 INSS, M INGRSS, high-risk groupd CT and MRI with contrast enhancement. IDRF – B.1 tumor encasing carotid artery, vertebral artery or jugular vein. Lesion crosses the midline.

Patient 29 m., Diagnosis: Cervical NB. 2 INSS, L2 INGRSS, high-risk group.

с - MRI with contrast enhancement. IDRF – B.1 tumor encasing carotid artery, vertebral artery or jugular vein, B.2 tumor extending to skull base.

д - MRI after surgical treatment gross total resection, residual tumor mass remains around vessels.

трольного МРТ у пациента сохранился минимальный остаточный компонент опухоли вокруг сосуда. Продолжена неoadъювантная ПХТ. Дальнейшее наблюдение зафиксировало сокращение объема опухоли до 95% (без изменения количества факторов риска IDRF).

Третьему пациенту с фактором риска В.1 на начальном этапе лечения была проведена биопсия образования и ПХТ, на фоне которой было отмечено прогрессирование заболевания и развитие ЖУС. С целью циторедукции пациенту была проведена операция, в дальнейшем в связи с сохранением факторов риска по данным КТ, пациент продолжил консервативное лечение в рамках протокола NB-2004 (табл. №7).

расположенных в данной области. В случае диагностики нейробластомы шеи оперативное лечение сопряжено с такими потенциальными осложнениями, как повреждение магистральных сосудов, инвазия позвоночного канала, сдавление жизненно важных структур. Вовлечение опухолью крупного сосуда (сонной и/или позвоночной артерии) было наиболее частым фактором риска в нашем исследовании (6 пациентов).

Выполнение КТ или МРТ при поступлении и после 2, 4 и 6 блоков предоперационной ПХТ позволило вовремя выявить кандидатов для оперативного лечения, сократить продолжительность неoadъювантного лечения и позволило стратифицировать пациентов с высокими

Таблица №8. Объем хирургического вмешательства.

Группа риска	После первичного обследования (кол-во пациентов)	В отсроченные сроки (кол-во пациентов)
Группа наблюдения	Биопсии – 4 Макроскопически радикальная операция – 1	Макроскопически остаточная опухоль – 1
Группа промежуточного риска	Макроскопически радикальные операции – 2	-
Группа высокого риска	Биопсия – 2 Макроскопически радикальные операции – 1	Макроскопически остаточная опухоль – 1

Таким образом, полученные данные КТ и МРТ позволили определить дальнейшую лечебную тактику у всех пациентов (табл. №8).

Как видно из таблицы, всем пациентам без факторов риска удалось провести макроскопически радикальную операцию сразу после первичного обследования.

Ни у одного из пациентов, прошедших курсы неoadъювантной ПХТ, на фоне сокращения объема опухоли не было отмечено изменения количества факторов риска IDRF.

Обсуждение.

По данным литературы на долю нейробластом с локализацией в области шеи приходится от 3% до 5% [4, 16]. Это соответствует нашему исследованию, при котором частота нейробластомы шеи составила 2,2%. В 70% случаев опухоль была представлена солидным компонентом неоднородной структуры за счет включений кальцинатов, что также соответствует данным литературы [17].

Учитывая расположение симпатического шейного ствола, нейробластомы шеи обычно развиваются кзади от сонной артерии и могут распространяться выше, на основание черепа, и ниже, в средостение. Это создает повышенный риск вовлечения и сжатия значимых сосудисто-нервных структур и дыхательных путей,

рисками интраоперационных осложнений.

Отсутствие факторов риска IDRF предсказывает низкий риск развития хирургических осложнений и высокую вероятность полного удаления опухоли. В нашем исследовании у 3 пациентов без факторов риска удалось провести радикальную операцию на начальном этапе лечения, сократив тем самым необходимость неoadъювантной ПХТ.

При наличии факторов риска хирургическое вмешательство должно быть ограничено биопсией в ожидании более оптимального времени для безопасного и эффективного удаления новообразования после курсов предоперационной ПХТ [18]. Под нашим наблюдением из 10 было 6 таких пациентов. Тем не менее, факторы риска не являются противопоказанием для проведения операции, а позволяют детским онкологам и хирургам принять решение об оптимальном объеме вмешательства. В нашем исследовании был 1 пациент с 1 фактором риска В.1, стратифицированный на оперативный этап лечения сразу после первичного обследования. Данному пациенту была проведена успешная макроскопически радикальная операция.

КТ и МРТ позволяют провести дифференциальную диагностику нейробластомы, оценить

структуру и размеры образования, а также определить все факторы риска IDRF. КТ позволяет оценить взаимосвязь опухоли с кровеносными сосудами и ее распространение на смежные анатомические области, в то время как МРТ позволяет достоверно выявлять степень распространения нейробластомы в позвоночный канал и визуализировать границы между новообразованием и окружающими структурами, например, околоушной железой и стенкой глотки.

Редкое расположение первичной нейробластомы в области шеи не позволило статистически точно оценить динамику факторов риска после проведенных курсов предоперационной ПХТ. Однако, обращает на себя внимание то, что ни у одного пациента не было отмечено уменьшения количества IDRF несмотря на уменьшение объемов самого образования. У 2 пациентов удалось достичь сокращения объема опухоли для выполнения хирургического этапа лечения. Вместе с тем, для более детальной

оценки влияния неoadъювантной ПХТ на динамику размеров нейробластомы и факторы риска IDRF, необходимо проводить анализ на большем количестве пациентов с локализацией НБ в области шеи.

Заключение.

Полученные данные показывают, что проведение КТ и МРТ шеи с контрастированием позволяет провести не только предоперационное стадирование в соответствии с Международной классификацией (INRG), но и топографический анализ резектабельности опухоли путем точной оценки распространенности процесса на окружающие структуры и выявления факторов риска IDRF..

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Navalkele P., O'Doriso M.S., O'Doriso T.M., et al: Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 50-57.
2. Grovas, A., Fremgen, F., Rauck, A., et al., *The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States*. *Cancer*. 1997; 80 (12): 2321-32.
3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olsham AF. *Sympathetic nervous system tumors*. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 65-72
4. Miller ,R.W., Young, J.L.Jr. and Novakovic, B. *Childhood cancer*. *Cancer*, 1995. 75(1 Suppl): 395-405.
5. Шевцов Д.В., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Грачёв Н.С., Кургузов К.И., Муфтахова Г.М., Роцин В.Ю., Терещенко Г.В., Ольшанская Ю.В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С.Р. Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГуО)*. 2018; 5 (4): 21-30. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-21-30>
6. Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Y., Grachev N.S., Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Roshchin V.Y., Tereshchenko G.V., Olshanskaya Y.V., Likar Y.N., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2018;5(4):21-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-21-30>
7. Alvi S., Karadaghy O., Manalang M., Weatherly R., *Clinical manifestation of neuroblastoma with head and neck involvement in children*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2017; 97: 157-162
8. Sokol E. and Desai A.V. *The evolution of risk classification for neuroblastoma*. *Review. Children*. 2019; 6 (2): 27.
9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11:1466-77.
10. Brisse, H.J., McCarville M.B., Granata, C., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011; 261 (1): 243-57.
11. T. Monclair, G.M. Brodeur, P.F. Ambros, H.J. Brisse, G. Cecchetto, K. Holmes, et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report*, *J. Clin. Oncol*. 27 (January (2)) (2009) 298-303.
12. De Bernardi, B., Mosseri, V., Rubie, H., Castel, V., Conte, M., Bruzzi, P. et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br. J. Cancer*. 2008; 99: 1027-1033.
13. Parikh D., Short M., Eshmauy M., Brown R., *Surgical outcome analysis of paediatric thoracic and cervical neuroblastoma*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012; 14 (3): 63-634.
14. Haddad M., Triglia J.M., Heraldot P., Couanet D., et al., *Localized cervical neuroblastoma: prevention of surgical complications*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013; 67 (12): 1361-1367.
15. Sook Min Hwang, So-Young Yoo, Ji Hye Kim, and Tae Yeon Jeon *Congenital Adrenal Neuroblastoma With and Without Cystic Change: Differentiating Features With an Emphasis on the Value of Ultrasound* *American Journal of Roentgenology*. 2016; 207 (5): 1105-1111.
16. Vo, K.T., Mathay, K.K., Neuhaus, J. et al., *Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project*. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (28): 3169-76.
17. Качанов Д.Ю. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластом у детей*. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2017.

18. Hiorns M.P., Owens C.M., Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol.* 2001; 11 (10): 2071-81.
 19. Monclair T., Mosseri V., Cecchetto G., De Bernardi B., Michon. J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from

the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62 (9): 1536-42.

References:

1. Navalkele P., O'Doriso M.S., O'Doriso T.M., et al: Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56: 50-57.
 2. Grovas, A., Fremgen, F., Rauck, A., et al., The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer.* 1997; 80 (12): 2321-32.
 3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olsham AF. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 65-72
 4. Miller ,R.W., Young, J.L.Jr. and Novakovic, B. Childhood cancer. *Cancer,* 1995. 75(1 Suppl): 395-405.
 5. Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Grachev N.S., Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Roshchin V.Yu., Tereshchenko G.V., Olshanskaya Yu.V., Likar Yu.N., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience NMIC DGOI them. Dmitry Rogachev. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology (Russian Railways).* 2018; 5 (4): 21-30. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-21-30> (in Russian).
 6. Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Y., Grachev N.S., Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Roshchin V.Y., Tereshchenko G.V., Olshanskaya Y.V., Likar Y.N., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology.* 2018;5(4):21-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-21-30>
 7. Alvi S., Karadaghy O., Manalang M., Weatherly R., Clinical manifestation of neuroblastoma with head and neck involvement in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology,* 2017; 97: 157-162
 8. Sokol E. and Desai A.V. The evolution of risk classification for neuroblastoma. *Review. Children.* 2019; 6 (2): 27.
 9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466-77.
 10. Brisse, H.J., McCarville M.B., Granata, C., et al. Guidelines

for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011; 261 (1): 243-57.
 11. T. Monclair, G.M. Brodeur, P.F. Ambros, H.J. Brisse, G. Cecchetto, K. Holmes, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report, *J. Clin. Oncol.* 27 (January (2)) (2009) 298-303.
 12. De Bernardi, B., Mosseri, V., Rubie, H., Castel, V., Conte, M., Bruzzi, P. et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br. J. Cancer.* 2008; 99: 1027-1033.
 13. Parikh D., Short M., Eshmauy M., Brown R., Surgical outcome analysis of paediatric thoracic and cervical neuroblastoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery,* 2012; 14 (3): 63-634.
 14. Haddad M., Triglia J.M., Heraldot P., Couanet D., et.al., Localized cervical neuroblastoma: prevention of surgical complications. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2013; 67 (12): 1361-1367.
 15. Sook Min Hwang, So-Young Yoo, Ji Hye Kim, and Tae Yeon Jeon Congenital Adrenal Neuroblastoma With and Without Cystic Change: Differentiating Features With an Emphasis on the of Value of Ultrasound *American Journal of Roentgenology.* 2016; 207 (5): 1105-1111.
 16. Vo, K.T., Mathay, K.K., Neuhaus, J. et al., Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32 (28): 3169-76.
 17. Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted neuroblastoma therapy in children. The dissertation for sucking the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2017 (in Russian).
 18. Hiorns M.P., Owens C.M., Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol.* 2001; 11 (10): 2071-81.
 19. Monclair T., Mosseri V., Cecchetto G., De Bernardi B., Michon. J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62 (9): 1536-42.