На правах рукописи

АНДРЕЕВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

14.01.12 – онкология

14.01.19 – детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2019 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Шаманская Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук
Сухов Максим Николаевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской онкологии РМАПО МЗ РФ на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ России

Розинов Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный детский хирург ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского, заведующий отделом хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Ведущая организация:

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «…….» ..... 20__ года в …… часов на заседании диссертационного совета Д 208.050.02 ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по адресу: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по адресу: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997

Автореферат разослан «.....» ..... 20___ года

Ученый секретарь диссертационного совета

Качанов Денис Юрьевич, доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Нейробластома (НБ) - самая частая злокачественная эмбриональная экстракраниальная солидная опухоль в детском возрасте, развивающаяся из нейробластов симпатической нервной системы [Spix C., 2006]. НБ может возникнуть в любом органе, который имеет симпатическую иннервацию. Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте от 0 – 14 лет на долю НБ приходится 7-8% [Kaatsch P., 2015, Park J.R., 2010]. Пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни и составляет 28,6 – 35,0% от всех ЗНО в данной возрастной группе [Gurney J. G. et al., 1997; Kaatsch et al., 2015].

Клинические проявления при НБ зависят от расположения опухоли, степени сдавления образованием или метастазами соседних анатомических структур, метаболической активности опухоли [Simon T. et al., 2008]. По своим биологическим свойствам НБ является гетерогенной опухолью. В зависимости от клинического течения заболевания различают регрессирующий тип, характеризующийся способностью к спонтанной регрессии, дозревающий тип и прогрессирующий тип опухоли [Brodeur G.M. et al., 1993].

Лечение пациентов, страдающих НБ, довольно сложно и затрагивает области различных медицинских специальностей: онкология, хирургия, лучевая терапия, реаниматология, трансплантология. Важной составной частью комбинированного лечения детей с НБ является оперативное вмешательство [Kiely E. et al, 2007]. У пациентов группы наблюдения хирургическое вмешательство нередко является основным и единственным методом лечения заболевания, а общая 3-летняя выживаемость достигает более 97% [Andrew M. et al., 2012; Douglas R. et al., 2012]. Хирургическое лечение является важным компонентом мультимодальной терапии у пациентов с НБ группы промежуточного и высокого риска [Kiely E. et al., 2007].

Оперативное вмешательство должно быть максимально радикальным, при этом щадящим и не вести к инвалидизации пациента [von Schweinitz D., 2002]. Стандартным оперативным доступом при локализации НБ в забрюшинной области и в заднем средостении являются широкие открытые доступы – лапаротомия, торакотомия, позволяющие максимально визуализировать оперативное поле [Калинина А.П., 2002; Horgan S., 1997; Gagner M., 1997]. Однако открытые оперативные доступы имеют и недостатки – большая травматизация тканей, что проявляется выраженным болевым

синдромом в послеоперационном периоде, длительное послеоперационное восстановление, косметические дефекты. Большой и травматичный доступ оправдан при сложном расположении опухоли с вовлечением в патологический процесс окружающих анатомических структур – магистральных сосудов и нервных стволов, но целесообразность такого доступа остается под вопросом при локализованных формах НБ с благоприятным прогнозом для жизни [Leclair M.D. et al., 2007; Iwanaka T. et al., 2001]. В последнее время встречается все больше сообщений о применении малоинвазивных методик в детской онкологии, включая и больных НБ, характеризующихся малой травматичностью при сохранении радикальности операции [Волобуев А.В., 2010; Castilho LN, 2002; Lacreuse I., 2007]. Эндохирургия становится операцией выбора при локализованных формах НБ и отсутствии факторов, потенциально способных осложнить оперативное вмешательство, что находит отражение в публикациях многих авторов [Leclair M.D. et al., 2007; Iwanaka T. et al., 2001]. Однако отдаленные онкологические результаты у этих больных исследованы недостаточно, а работ по сопоставлению эффективности оперативных вмешательств, выполненных разными методиками, в медицинской литературе встречается крайне мало.

Таким образом, на сегодняшний день актуальной задачей является исследование преимущества малоинвазивного хирургического лечения перед открытыми оперативными вмешательствами и оценка влияния на прогноз заболевания у детей с НБ торакоабдоминальной локализации.

Цель исследования – обосновать целесообразность, преимущества применения и определить влияние на онкологический прогноз эндоскопических методов хирургии в лечении детей с НБ торакоабдоминальной локализации.

Задачи исследования

1. Разработать критерии отбора пациентов с НБ торакоабдоминальной локализации для малоинвазивных хирургических вмешательств на основании анализа анатомо-рентгенологических характеристик опухоли.
2. Провести сравнительный анализ радикальности оперативного вмешательства, частоты и спектра осложнений у детей с НБ забрюшинной локализации при использовании малоинвазивного и лапаротомного доступа.
3. Провести сравнительный анализ радикальности оперативного вмешательства, частоты и спектра осложнений у детей с НБ заднего средостения при использовании малоинвазивного и торакотомного доступа.

4. Изучить характер течения послеоперационного периода при использовании малоинвазивного и открытого доступа у детей с НБ торакоабдоминальной локализации.
5. Провести сравнительный анализ выживаемости без локального рецидива и общей выживаемости у детей с НБ торакоабдоминальной локализации после использования малоинвазивного и открытого доступа.

Научная новизна

Впервые в России на основании полученных собственных данных разработаны критерии отбора пациентов с НБ торакоабдоминальной локализации для малоинвазивных хирургических вмешательств на основании анализа анатомо-рентгенологических характеристик опухоли. На большой группе пациентов с НБ торакоабдоминальной локализации проведен сравнительный анализ двух технологий хирургического вмешательства у детей.

Впервые в России на большом клиническом материале доказано, что малоинвазивное хирургическое лечение детей с НБ торакоабдоминальной локализации при отсутствии противопоказаний имеет преимущества в раннем послеоперационном периоде по сравнению с открытым оперативным вмешательством и не ухудшает онкологический прогноз.

Практическая значимость

Определены показания и противопоказания к малоинвазивному эндохирургическому лечению детей с НБ торакоабдоминальной локализации.

Доказанная эффективность лапароскопических операций у детей с НБ забрюшинной локализации позволяет рекомендовать их проведение при условии размера опухоли не более 70 мм в наибольшем измерении; при отсутствии вовлечения магистральных сосудов и окружающих органов в опухоль.

Доказанная эффективность торакоскопических операций у детей с НБ заднего средостения позволяет рекомендовать их при условии размера опухоли не более 80 мм в наибольшем измерении; при отсутствии вовлечения магистральных сосудов и окружающих органов в опухоль.

Апробация работы

Основные результаты работы, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены 5 декабря 2017 г. на заседании Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV Межрегиональном совещании национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) 2013 г. (Москва); на XVII Российском онкологическом конгрессе 2013 г. (Москва); на рабочем совещании НОДГО 2013 г. (Москва); на конгрессе Advances in Neuroblastoma Research (ANR) 2014 (Cologne, Germany); на V Межрегиональном совещании (НОДГО) 2014 г. (Москва); на конференции «Современная перинатология: организация, технология, качество» 2014 г. (Москва); на 24-м конгрессе International Pediatric Endosurgery Group (IPEG) 2015 г. (Nashville, Tennessee, USA); на 6-м мерегинальном совещание НОДГО (Москва 2015 г.); на 5-м конгрессе Annual Congress Of European Society of Paediatric Endoscopic Surgeons (ESPES) 2015 г. (Bucharest, Romania); на 10-м конгрессе International Society Of Paediatric Oncology ASIA (SIOP ASIA) 2016 г. (Москва); на 9 съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2016 г. (Минск, Беларусь); на 2-м Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи» 2016 г. (Санкт - Петербург); на 6-м конгрессе ESPES 2016 г. (Madrid, Spain); на конгрессе World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS) 2016 г. (Washington, DC, USA); на 48-м Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2016 (Dublin, Ireland); на 7-м конгрессе ESPES 2017 г. (Wroclaw, Poland); на 49-м конгрессе SIOP 2017 г. (Washington, DC, USA).

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования и разработанные практические рекомендации внедрены в клиническую практику при лечении пациентов с НБ торакоабдоминальной локализации в отделении онкологии и детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, отделении микрохирургии №2 ОСП Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, среди них: 7 – в рецензируемых изданиях (5 – в изданиях, рекомендованных ВАК) и 21 – в материалах симпозиумов.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками, 10 таблицами. Библиографические указатели содержат в себя 129 источников литературы, в том числе 16 на русском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика клинических наблюдений

В исследование было включено 104 (100%) пациента с диагнозом «опухоль симпатической нервной системы» (НБ – нейробластома и ГНБ – ганглионейробластома) торакоабдоминальной локализации, оперированные за период с января 2012 по октябрь 2016 гг (58 месяцев) в отделении онкологии и детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Анализ проведенного лечения осуществлялся только у больных с НБ и ГНБ, которые являются злокачественными опухолями симпатической нервной системы и включены в диагностическую группу IV Международной классификации злокачественных новообразований детского возраста, подгруппу IVa (НБ, код по ICD-O-3 – 9500/3; ГНБ, код по ICD-0-3 – 9490/3). Пациенты с доброкачественными новообразованиями симпатической нервной системы (ГН – ганглионейрома, код по ICD-0-3 – 9490/0) не были включены в исследование.

Данные пациентов были собраны при анализе историй болезни, протоколов операций и заключений осмотра при посещении больными консультативного отделения НМИЦ ДГОИ в процессе катамнестического наблюдения.

Всем больным, включенным в исследование, диагноз НБ устанавливался на основании разработанных международных критериев, включающих в себя [Brodeur G.M., 1993]:

- гистологическое исследование опухоли после биопсии или проведенного радикального оперативного вмешательства, с или без выполнения иммуногистохимического исследования и определения повышенного уровня катехоламинов и их метаболитов в моче и/или сыворотке крови;
- исследование костного мозга после костномозговой пункции и/или трепанобиопсии на наличие клеток НБ.

Оценка распространенности процесса проводилась в рамках Международной системы оценки стадии при НБ – INSS [Monclair T., 2009].

В рамках настоящего исследования для стратификации пациентов на группы риска использовались критерии протокола NB-2004, разработанного в университетской клинике г. Кельна во главе с Ф. Бертольдом [Berthold F., 2004].

Группу наблюдения составили пациенты с 1-й, 2-й стадией заболевания в возрасте от 0 до 21 года, с 3-й стадией в возрасте 0 до 2-х лет, перенесшие радикальное удаление

опухоли, при отсутствии неблагоприятных молекулярно-генетических данных (MYCN амплификация, делеции 1p хромосомы). Также в группу наблюдения вошли пациенты младше 1 года с 4S стадией, которая характеризуется локализованной опухолью с диссеминацией в печень, кожу и/или костный мозг.

В группу промежуточного риска вошли больные со 2-ой, 3-ей стадией заболевания в возрасте от 0 до 21 года с наличием делеции 1p хромосомы, а также пациенты с 3-ей стадией в возрасте от 2 до 21 года, дети младше 1 года с 4-ой стадией заболевания при отсутствии MYCN амплификации протоонкогена.

Группу высокого риска составили больные старше 1 года с 4-й стадией заболевания, либо пациенты с наличием MYCN амплификации, вне зависимости от стадии заболевания.

Все пациенты, вошедшие в исследование, были распределены на группы в зависимости от анатомической локализации опухоли и метода хирургического лечения. Пациенты с анатомически локализованной опухолью в забрюшинной области составили 70 (67,0%) больных, 34 (33,0%) ребенка было с локализацией опухоли в заднем средостении. На этапе освоения методики отбор пациентов в основную группу исследования (оперированные эндоскопическим методом) проводился по результатам анализа литературных данных. В контрольную группу вошли больные, оперированные открытым доступом.

Проведение ПХТ не являлось противопоказанием для малоинвазивного хирургического лечения, операция выполнялась на этапе лечения в соответствии с рекомендациями протокола NB-2004 (инициально в момент постановки диагноза или в процессе проведения индукционной терапии) [Berthold F., 2004].

Основную группу исследования пациентов с НБ забрюшинной локализации составили дети, оперированные эндоскопически – 39 из 70 (55,7%) пациентов. Критерием для выполнения лапароскопической туморэктомии были: размеры опухоли не более 70 мм в наибольшем измерении; отсутствие вовлечения магистральных сосудов по системе оценки факторов риска при визуализации (Image Diagnostic Risk Factors – IDRF).

К группе сравнения с локализацией опухоли в забрюшинной области отнесли 31 (44,3%) пациента, оперированных лапаротомным доступом. Основными критериями для отбора больных были: сопоставимые с основной группой максимальный размер опухоли в наибольшем измерении и факторы IDRF.

Основную группу исследования пациентов с НБ в заднем средостении составили 22 (64,7%) пациента из 34 (100%), оперированные торакоскопически. Критерием для выполнения торакоскопической туморэктомии были: размеры опухоли не более 80 мм в

наибольшем измерении; отсутствие вовлечения магистральных сосудов по системе оценки факторов IDRF.

К группе сравнения пациентов с НБ в заднем средостении отнесено 12 (35,3%) пациентов, оперированных открытым, торакотомным доступом на этапе освоения эндоскопической методики. Основными критериями для отбора больных в группу сравнения были: сопоставимые с основной группой максимальный размер опухоли в наибольшем измерении и факторы IDRF.

Первичное обследование пациентов с нейробластомой торакоабдоминальной локализации

При поступлении пациентов в клинику проводилось полное обследование для оценки локализации и степени распространенности первичной опухоли с использованием клинико-диагностических методов:

1) подробный сбор анамнеза, осмотр больных с оценкой наличия местных и общих симптомов, паранеопластических синдромов;
2) лабораторные исследования: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма;
3) оценка уровня онкомаркеров: нейронспецифическая энолаза (НСЭ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Уровень метаболитов катехоламинов мочи (гомованилиновая и ванилинминдальная кислота) оценивался лишь на небольшой группе пациентов, поэтому эти данные не были включены в исследование;
4) инструментальные методы исследования: МСКТ с контрастным усилением, с целью определения анатомической локализации опухоли и взаимоотношения ее с соседними анатомическими структурами. Результаты исследований МСКТ были включены в анализ. МРТ проводилась лишь небольшой группе пациентов, в связи с этим результаты не включены в исследование. Для характеристики опухоли использовался размер новообразования в наибольшем его измерении в мм. При анализе результатов обследования пациентов была использована система определения факторов риска при визуализации (IDRF), подробное описание которой представлено ниже;
5) сцинтиграфия с радиофармпрепаратом (РФП) метайодбензилгуанидин меченный ^{123}I (^{123}I-МЙБГ), которая выполнялась с целью оценки распространенности патологического процесса. Для исключения костных метастазов у пациентов с MIBG негативной опухолью применялась сцинтиграфия с технецием (Tc);
6) костномозговая пункция из 4 точек и трепанобиопсия подвздошных костей из 2 точек (в группе детей старше 12 мес). С целью оценки поражения костного мозга выполнялось цитологическое и гистологическое исследование биоптатов;

7) морфогистологическое исследование. Гистологический материал, полученный при первичной биопсии опухоли или радикальном хирургическом лечении, подвергался специальной обработке в рамках алгоритма выполнения гистологического и иммуногистохимического исследования, с оценкой молекулярно-генетических маркеров. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с критериями международной гистологической классификации НБ - International Neuroblastoma Pathology Classification [Peuchmaur M. 2003, Shimada H. 1999];
8) молекулярно-генетическое исследование. Для оценки транслокаций использовался метод FISH. Проводилась оценка следующих маркеров: статус гена MYCN, аберрация короткого плеча 1-й хромосомы (1p) и длинного плеча 11-й хромосомы (11q).

Факторы риска по данным визуализационных методов обследования

Факторы IDRF и размер опухоли в мм в наибольшем ее измерении определяли по результатам МСКТ, выполненной после ПХТ перед оперативным этапом лечения, либо при отсутствии необходимости ПХТ по результатам инициальной МСКТ перед оперативным вмешательством. В начале освоения эндоскопической методики данные факторы не учитывались и были анализированы ретроспективно.

Факторы риска при визуализации устанавливались при вовлечении в патологический процесс жизненно важных анатомических структур, в первую очередь сосудов и нервов, а так же ряда органов (пищевод, печень, почки, поджелудочная железа, кишечник), при распространении опухоли в эпидуральное пространство (см. табл. 1).

Таблица 1. *Факторы риска при визуализации (IDRF) [Monclair T., 2009]*

Анатомическая локализация	**Степень инвазии**
Ипсилатеральное распространение опухоли в пределах двух анатомических областей	Шея-грудь, грудь-живот, живот-область таза
Шейно-грудной отдел	Вовлечение шейного, плечевого сплетения и др. Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или сонной артерий Сдавление трахеи

Грудная полость	Вовлечение аорты и/или крупных ветвей, полой вены Сдавление трахеи и/или главных бронхов Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12
Торакоабдоминальная локализация	Вовлечение аорты и/или полой вены
Брюшная полость/область малого таза	Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии Инвазия в одну/обе почечные ножки Вовлечение аорты и/или полой вены Вовлечение подвздошных сосудов Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку
Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации	Поражение более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или перимедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются
Инфильтрация прилежащих органов и структур	Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12-перстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка тонкой и толстой кишки

Факторы IDRF устанавливались при вовлечении в опухоль магистральной артерии более чем на 50% от своей окружности и отсутствии просвета магистральной вены.

Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой забрюшинной локализации

Всем больным интраоперационно устанавливали назогастральный зонд, проводилась катетеризация мочевого пузыря. Пациента укладывали на бок, противоположный от локализации опухоли, либо на спину, на валик. Малоинвазивное оперативное вмешательство выполнялось под многокомпонентной эндотрахеальной

анестезией. У части детей дополнительно применялась эпидуральная анальгезия. В брюшную полость последовательно устанавливалось 4 троакара диаметром 5 мм. Создавали и поддерживали внутрибрюшное давление CO_2 на уровне 8-10 мм.рт.ст., поток углекислого газа устанавливали на уровне 4-5 л/мин в независимости от локализации опухоли. Затем с помощью монополярной или биполярной коагуляции, ультразвукового гармонического скальпеля выполнялась мобилизация толстой кишки, выделение опухоли из окружающих тканей в области надпочечника или симпатических ганглиев паравертебральной области. При вовлечении в патологический процесс надпочечника выполнялась туморадреналэктомия.

В течение операции, в связи с риском травматизации капсулы опухоли, избегали грубого ее захвата. Для натяжения окружающих тканей использовали эндозажим с плоскими атравматичными браншами, либо окончатый зажим, которыми без захвата опухоли осуществляли тракцию за париетальную брюшину.

Опухоль во всех случаях извлекалась без фрагментации, с помощью эндомешка через расширенное троакарное отверстие. После удаления опухоли производили тщательный осмотр ложа опухоли, забрюшинного пространства, органов, контроль гемостаза.

При наличии патологически измененных регионарных лимфатических узлов, а также при визуализации в области операционной раны неизмененных лимфатических узлов выполнялась их биопсия для определения стадии заболевания.

В конце операции к ложу опухоли через одно из троакарных отверстий устанавливали страховочный дренаж, который фиксировали к коже. Троакарные раны ушивались внутрикожным швом.

Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой заднего средостения

Всем больным интраоперационно устанавливали назогастральный зонд, проводилась катетеризация мочевого пузыря. Пациента укладывали на бок, противоположный локализации опухоли, с ротацией кпереди. Для максимального увеличения межреберных промежутков под грудной клеткой располагали валик.

Все операции выполнялись под многокомпонентной эндотрахеальной анестезией, у части детей дополнительно применялась эпидуральная анальгезия. Для торакоскопического удаления НБ использовали три или четыре троакара диаметром 5 мм. С целью коллабирования легкого в плевральной полости создавалось положительное давление углекислым газом на уровне 6-7 мм рт ст, поток углекислого газа устанавливали

на уровне 4-5 л/мин. После установки троакаров и визуализации операционного поля выделяли и пересекали симпатический ствол выше и ниже опухоли, отделяли образование от задней грудной стенки. Интраоперационно использовали эндохирургические инструменты с функциями «коагуляции тканей», ультразвуковой диссекции, диаметром рабочего инструмента 5 мм.

В течение операции, в связи с риском травматизации капсулы опухоли, избегали грубого ее захвата. Для натяжения окружающих тканей использовали эндозажим с плоскими атравматичными браншами либо окончатый зажим, которыми без захвата опухоли осуществляли тракцию за медиастинальную плевру. В случае прорастания опухоли через межпозвонковые отверстия, удалялась основная масса злокачественного образования с электрокоагуляцией его оставшегося компонента. Во всех случаях стремились к максимальной резекции опухолевого образования.

При наличии патологически измененных регионарных лимфатических узлов, а также при визуализации в области операционной раны неизмененных лимфатических узлов выполнялась их биопсия для определения стадии заболевания.

Опухоль всегда извлекали в полном объеме, без фрагментации, с помощью эндомешка через расширенное троакарное отверстие. После удаления НБ производили тщательный осмотр ложа опухоли, средостения, окружающих органов, контроль гемостаза. К ложу опухоли через одно из троакарных отверстий устанавливали страховочный дренаж, который фиксировали к коже. Троакарные раны ушивались внутрикожным швом.

Критерии сравнения результатов у детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации, оперированных разными методиками

С целью подтверждения эффективности малоинвазивного эндохирургического лечения выполнен сравнительный анализ больных с НБ торакоабдоминальной локализации, перенесших эндоскопические и традиционные открытые операции. Сравнение проводилось по нескольким критериям в раннем послеоперационном периоде (первые 7 суток после операции) и в отдаленные сроки после оперативного вмешательства (катамнестическое наблюдение после выписки из стационара и наблюдение в период специфического лечения).

Анализ оперативного вмешательства и течения раннего послеоперационного периода проводился по следующим критериям:

- радикальность операции (оценивалась визуально интраоперационно по количеству удаленной опухоли: микроскопически и макроскопически полное удаление – 100%, макроскопически полное удаление основного компонента опухоли – более 95% от объема, субтотальное удаление – резекция от 50 до 95%, биопсия или циторедукция – удаление менее 50%);
- длительность оперативного вмешательства (оценивалась в минутах от момента выполнения разреза до наложения последнего шва на операционную рану);
- объем интраоперационной кровопотери (оценивался в миллилитрах крови, потерянной во время оперативного вмешательства и измерялся с помощью мерной банки в отсосе);
- интраоперационные осложнения (любое незапланированное неблагоприятное событие во время оперативного вмешательства, которое значительно усложняло или изменяло запланированный объем оперативного вмешательства);
- послеоперационные осложнения (развитие любых неблагоприятных событий, произошедших в срок до 7 суток после проведенного оперативного вмешательства);
- длительность периода введения наркотических и ненаркотических анальгетиков (количество суток введения обезболивающего препарата для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. За болевой синдром принимали жалобы на боли в области оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде, либо гиперчувствительность, раздражительность и плач у детей до 1 года);
- длительность антибактериальной терапии (сроки введения антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде, которые использовались как с профилактической, так и с лечебной целью);
- сроки возобновления энтерального кормления (сутки, на которые произошел первый прием пищи после оперативного вмешательства);
- сроки восстановления функции кишечника (сутки, на которые произошел первый самостоятельный стул после оперативного вмешательства);
- длительность дренирования (количество суток от оперативного вмешательства до извлечения страховочного дренажа из брюшной или грудной полости). Показанием для извлечения дренажа было отсутствие по нему отделяемого.

Оценка радикальности и эффективности операции в отдаленные сроки проводилась по следующим критериям:

- оценка остаточного компонента опухоли при контрольном исследовании МСКТ, сцинтиграфии с МЙБГ через 3 месяца от оперативного вмешательства;
- наличие/отсутствие локального рецидива в отдаленном периоде при катамнестическом наблюдении за пациентом (срок наблюдения – 4 года);
- оценка общей выживаемости пациентов и выживаемости без локального рецидива (срок наблюдения – 4 года).

Под локальным рецидивом понимали появление любых новых опухолевых очагов в области локализации первичной опухоли у пациентов, достигших полного ответа, согласно критериям оценки ответа на терапию при НБ.

Под локальной прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага в области локализации первичной опухоли или увеличение остаточного компонента опухоли более чем на 25 %.

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

Выживаемость без локального рецидива (ВБЛР) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до развития неблагоприятного события, под которым понимали рецидив/прогрессию заболевания в месте локализации первичной опухоли.

Анализ данных

Данные заносились в базу данных в формате Excel. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 8 (Stat Soft). Значение количественных данных указывалось в абсолютном и процентом содержании, для описания проводился расчет медианы и диапазона разброса данных, среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Для статистического сравнения количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовались точный критерий Фишера, критерий хи-квадрат и хи-квадрат с поправкой Йетса (выбор метода осуществлялся в зависимости от величины выборки). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Оценка общей выживаемости и выживаемости без локального рецидива проводилась при использовании метода Каплана-Майера. Для сравнения кривых применялся непараметрический log-rank критерий. Катамнестическое наблюдение за больными проводилось до 01.07.2017 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты хирургического лечения детей с нейробластомой забрюшинной локализации

Малоинвазивное хирургическое лечение в объеме лапароскопической туморэктомии выполнено у 39 детей. Соотношение по полу мальчиков к девочкам составило 1,2:1. Медиана возраста пациентов на момент проведения операции – 11 мес (разброс 3-62 мес). У 35 (90%) пациентов основной группы опухоль локализовалась в области надпочечника, у 4 (10%) детей в паравертебральной области. У 21 (54%) ребенка новообразование располагалось справа, у 17 (43,5%) слева, у 1 (2,6%) ребенка отмечено билатеральное поражение опухоли надпочечников. В основной группе исследования медиана максимального линейного размера опухоли составила 35 мм (разброс 16-66 мм). Возраст пациента с максимальным размером локализованного новообразования 66 мм на момент операции составил – 6 мес.

У 26 (66,7%) пациентов установлена 1 стадия заболевания. В группу наблюдения, где хирургическое лечение явилось единственным методом лечения, включен 31 (79,5%) ребенок. В подавляющем большинстве, это дети в возрасте до 1 года – 21 (68%) ребенок. Группа высокого риска установлена у 8 (20,5%) детей, в основном старше 1 года. В группу высокого риска вошли пациенты с первично локализованной опухолью и с метастатическим поражением костного мозга, отдаленных лимфатических узлов. Инициально оперативное вмешательство было выполнено 31 (79,5%) пациенту, 8 (20,5%) – оперированы на этапе проведения индукционной терапии в соответствии с протоколом NB 2004. Полная характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 2. *Характеристика пациентов с НБ забрюшинной локализации*

Признак	**Лапароскопия**	**Лапаротомия**	**p**
Количество больных	39	31	
Медиана возраста, разброс (мес)	11 (3 – 62)	14 (1 – 69)	0,68
Соотношение по полу (м: д)	1,2:1	1,4:1	0,91

Стадия по INSS	1 – 26 (66,6%) 2 – 2 (5,2%) 4 – 8 (20,5%) 4s – 3 (7,7%)	1 – 10 (32,3%) 2 – 4 (12,9%) 3 – 1 (3,2%) 4 – 13 (41,9%) 4s – 3 (9.7%)	0,09[1]
Локализация в области надпочечника в паравертебральной области	35 (89,7%) 4 (10,3%)	16 (51,6%) 15 (48,4%)	0,0004
Расположение справа Расположение слева билатеральное	21 (54,8%) 17 (43,5%) 1 (2,6%)	14 (45,1%) 15 (48,4%) 2 (6,5%)	0,74[2]
Размер в наибольшем линейном измерении, разброс (мм)	35 (15 - 66)	45 (26 - 85)	0,001
Группа низкого риска[4] Группа промежуточного риска Группа высокого риска	31 (79,5%) 0 (0,0%) 8 (20,5%)	18 (58%) 2 (6,5%) 11 (35,5%)	0,09[3]
IDRF	3 (7,7%)	4 (12,9%)	0,47
Амплификация MYCN Делеция 1p Делеция 11q	6 (15,4%) 6 (15,4%) 5 (12,8%)	7 (22,6%) 6 (19,4%) 2 (6,5%)	0,64 0,90 0,32

[1]сравнение пациентов с 1-3/4S и 4 стадией; [2]сравнение пациентов с поражением правого и левого надпочечников; [3]сравнение пациентов группы низкого риска/промежуточного риска и высокого риска; [4] распределение пациентов на группы риска в соответствии с протоколом лечения NB2004

В группе пациентов, оперированных лапароскопически, при ретроспективном анализе МСКТ, выполненной перед оперативным вмешательством, выявлены факторы риска при визуализации у 3 (7,8%) детей: пациент с вовлечением в образование сегментарной почечной вены, больной с врастанием новообразования в печень, ребенок с врастанием опухоли в мочеточник.

В группу сравнения в соответствии с критериями отбора вошел 31 ребенок, получивший оперативное лечение лапаротомным доступом. Соотношение по полу мальчиков к девочкам составило 1,4:1. Медиана возраста этих больных на момент проведения операции – 14 мес (разброс 1-69 мес).

У 16 (51,6%) пациентов из группы сравнения опухоль локализовалась в области надпочечника, у 15 (48,4%) детей в паравертебральной области. У 14 (45%) больных опухоль располагалась справа, у 15 (48,4%) – слева и у 2 (6,5%) детей отмечено билатеральное поражение опухоли надпочечников. Медиана максимального линейного размера опухоли перед оперативным вмешательством составила 45 мм (разброс 26-85 мм). Пациент с максимальным размером локализованного новообразования (85 мм) оказался самым старшим в группе сравнения, возраст на момент операции – 69 мес.

У 13 (42%) детей установлена 4 стадия заболевания, у 10 (32,3%) больных – 1 стадия. В группу сравнения также вошел пациент с билатеральной НБ надпочечников максимальным размером 48 мм и метастатическим поражением аортокавальных лимфоузлов, которому была установлена 3 стадия заболевания.

В группу наблюдения вошло 18 (58%) детей из группы сравнения, для этих детей хирургическое лечение явилось единственным методом лечения. 13 (72%) больных были в возрасте до 1 года. Группа высокого риска установлена у 11 (35,5%) детей из разных возрастных групп, но чаще всего у детей старше 1 года. В группу высокого риска вошли пациенты с первично локализованной опухолью и с метастатическим поражением костного мозга, отдаленных лимфатических узлов.

Инициально оперативное вмешательство было выполнено 18 (58%) пациентам, 13 (42%) – оперированы после ПХТ на этапе лечения в соответствии с протоколом NB 2004. В группе сравнения при ретроспективном анализе данных МСКТ перед оперативным вмешательством выявлено 4 (12,9%) пациента с факторами IDRF: больной с вовлечением в опухоль почечной артерии, 2 детей – с врастанием опухоли в почку, пациент с врастанием новообразования в печень.

Группы сравнения пациентов с НБ забрюшинной локализации, оперированные разными доступами, оказались сопоставимы по полу, возрасту, латеральности расположения, стадии заболевания, группам риска, наличию факторов IDRF, цитогенетическим маркерам. В группе больных, которым выполняли лапаротомию, пациентов с паравертебральной локализацией опухоли, а также с 4 стадией заболевания оказалось больше, так как на начальных этапах освоения малоинвазивной методики при данной локализации опухоли, а также при диссеминации опухолевого процесса предпочтение отдавалось открытой операции. Кроме того, отдавалось предпочтение

пациентам и с небольшими новообразованиями, что и показала статистическая значимая разница между двумя группами исследования. Но по мере освоения методики показания к эндоскопическому оперативному вмешательству расширялись и операцию стали выполнять у больных с большими размерами опухоли, с параветербральной локализацией новообразования, с 4 стадией заболевания на этапах проведения индукционной химиотерапии.

Сравнение результатов малоинвазивного и открытого хирургического лечения детей с нейробластомой забрюшинной локализации

При проведении лапароскопической туморэктомии средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 147,6±8,3 минут, при лапаротомии 126,5±6,2 минут. В результате анализа полученных статистических данных мы не получили статистически значимой разницы в продолжительности оперативного вмешательства между двумя группами исследования (p=0,15).

Средний объем интраоперационной кровопотери в основной группе исследования составил 19,9±8,3 мл, а в группе сравнения 32,7±8,1 мл. Полученные данные статистически значимо отличались друг от друга (p=0,01).

В раннем послеоперационном периоде больным в обеих группах исследования назначались наркотические анальгетики для купирования болевого синдрома. Так в основной группе наркотические анальгетики получил 21 (53,8%) пациент, средняя продолжительность введения наркотических анальгетиков составила 0,7±0,1 суток. В группе сравнения 31 (67,7%) больной, а средняя продолжительность введения наркотических анальгетиков составила 1,2±0,2 суток. Статистически значимой разницы в частоте использования и длительности применения наркотических анальгетиков между группами не получено (p=0,14).

Однако при сравнении длительности потребности во всех видах обезболивания (наркотические и ненаркотические анальгетики) в послеоперационном периоде выявлено статистически значимое различие: при малоинвазивном хирургическом лечении средняя длительность потребности в аналгезии составила 2,5±0,2 суток, а в группе пациентов после лапаротомии 4,3±0,3 суток (p=0,000002).

После лапароскопических операций дети раньше начинали получать питание. В основной группе исследования энтеральное кормление в среднем начиналось на 0,9±0,3 послеоперационные сутки, в группе сравнения – на 1,8±0,1 сутки (p=0,000005).

Восстановление функции кишечника в основной группе отмечалось в среднем на 2,4±0,2 послеоперационные сутки, в группе сравнения на 3,3±0,2 послеоперационные

сутки. Данное различие между двумя группами исследования оказалось статистически значимым (p=0,001).

При анализе продолжительности антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде между двумя группами больных также были выявлены статистически значимые различия. Так, в основной группе исследования средняя продолжительность введения антибактериальных препаратов составила 5,1±0,4 суток, в группе сравнения 6,3±0,3 суток (p=0,009).

Страховочный дренаж из брюшной полости у пациентов основной группы исследования извлекался раньше, чем у больных после лапаротомных вмешательств. Средняя продолжительность дренирования у детей в основной группе составила 2,3±0,4 суток, у детей из группы сравнения – 3,7±0,4 суток. Различия по данному критерию оказались статистически значимыми (p=0,001).

Сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НБ забрюшинной локализации представлено в таблице 3.

Таблица 3. *Сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НБ забрюшинной локализации*

Признак	**Лапароскопия n=39**	**Лапаротомия n=31**	**p**
Продолжительность операции (мин.)	147,6±8,3	126,5±6,2	0,15
Интраоперационная кровопотеря (мл)	19,4±8,3	32,7±8,1	0,01
Наркотические анальгетики (сутки)	0,7±0,1	1,2±0,2	0,14
Длительность обезболивания (сутки)	2,5±0,2	4,3±0,3	0,000002
Начало энтерального кормления (сутки)	0,9±0,3	1,8±0,1	0,000005
Самостоятельный стул (сутки)	2,4±0,2	3,3±0,2	0,001
Дренаж (сутки)	2,3±0,4	3,7±0,4	0,001
Антибактериальная терапия (сутки)	5,1±0,4	6,3±0,3	0,009

Радикальность операции (%)	99,4±0,3	99,2±0,4	0,55

Таким образом, необходимо отметить, что лапароскопическая туморэктомия у детей с НБ забрюшинной локализации при сравнении с лапаротомией сопровождается статистически значимой меньшей интраоперационной кровопотерей; снижением продолжительности обезболивания и длительности антибактериальной терапии в послеоперационном периоде; более ранним возобновлением энтерального кормления и нормализацией функции кишечника; сокращением сроков дренирования послеоперационной раны.

Осложнения оперативных вмешательств у детей с нейробластомой забрюшинной локализации

При выполнении малоинвазивного эндоскопического оперативного вмешательства интраоперационные осложнения произошли у 4-х (10,4%) больных, в послеоперационном периоде у 3-х (7,7%) пациентов. У 2-х детей интраоперационно развилось кровотечение, при этом в 1-м случае кровотечение развилось у пациента с наличием исходно невыявленного фактора риска при визуализации (вовлечение магистрального сосуда более 50% от диаметра). Во время оперативного вмешательства произошла травматизация сегментарной почечной вены, выполнен переход на открытое оперативное вмешательство, остановка кровотечения и микрохирургическая пластика поврежденного сосуда. У 1-го пациента с максимальным размером опухоли 66 мм в основной группе исследования интраоперационно произошло повреждение надпочечниковой вены, кровотечение купировано лапароскопически.

У 2-х больных при мобилизации опухоли отмечено термическое повреждение кишки. Дефекты кишечной стенки устранены наложением интракорпоральных серозно-мышечных швов (табл. №4).

Таблица 4. *Осложнения хиругического лечения детей с НБ забрюшинной локализации*

Осложнение	**Лапароскопия n=39**		**Лапаротомия n=31**		**p**
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	
Кровотечение	2	(5,2%)	2	(6,5%)	0,81
Травма органов	2	(5,2%)	2	(6,5%)	0,81

Хилоперитонеум	1	(2,6%)	0	0	0,37
Панкреатит	0	0	1	(3,2%)	0,26
Послеоперационная грыжа	1	(2,6%)	0	0	0,37
Непроходимость кишечника	1	(2,6%)	0	0	0,37
Всего	7	(17,9%)	5	(16,1%)	0,84

В связи со сложностями при выделении опухоли у 2-х (5,2%) больных в основной группе исследования выполнен переход на открытое оперативное вмешательство. При ретроспективном анализе МСКТ у этих больных выявлены факторы риска при визуализации (IDRF): у 1-го из них установлено врастание опухоли правого надпочечника в печень, у другого – врастание опухоли в мочеточник.

В послеоперационном периоде в группе пациентов после лапароскопической туморэктомии у 1-го ребенка развился хилоперитонеум, купированный консервативно в течение 2-х недель. Еще в 1-м случае выявлена послеоперационная грыжа апоневроза, которая устранена ушиванием дефекта передней брюшной стенки. У 1-го ребенка в отдаленном послеоперационном периоде развилась спаечная кишечная непроходимость, потребовавшая повторного оперативного вмешательства (лапаротомия, разделение спаек в брюшной полости, устранение кишечной непроходимости).

При выполнении лапаротомного доступа интраоперационные осложнения произошли у 4-х (13,0%) больных, послеоперационные осложнения развились у 1-го (3,2%) пациента. У 2-х детей, без факторов IDRF на момент операции, произошла травматизация магистральных сосудов и кровотечение в момент выделения опухоли. Кровотечение купировано ушиванием дефектов сосудов. У 2-х детей с факторами IDRF отмечено интраоперационное повреждение паренхиматозных органов: у 1-го больного выявлено врастание опухоли в почку; еще в 1-м случае произошло интраоперационное повреждение селезенки. Целостность органов была восстановлена ушиванием и биполярной коагуляцией. В группе пациентов после лапаротомии в послеоперационном периоде осложнения развились у 1-го (3,2%) ребенка в виде острого панкреатита, купированного консервативно после назначения антисекреторной терапии (сандостатин, лосек, гордокс).

Таким образом, мы не получили значимых различий в количестве ($p=0,84$) и спектре ($p>0,5$) интраоперационных и послеоперационных осложнений между двумя

группами больных. Но нужно отметить, что у всех больных в основной группе исследования с факторами IDRF отмечены осложнения и трудности, которые повлекли за собой переход на открытые оперативные вмешательства.

Оценка выживаемости у детей с нейробластомой забрюшинной локализации

При анализе радикальности хирургического лечения больных с НБ забрюшинной локализации статистически значимых различий не получено. В основной группе исследования средний объем удаленной опухоли составил 99,4±0,3%, в группе сравнения – 99,2±0,4% (p=0,55).

При анализе катамнеза пациентов после малоинвазивного хирургического лечения, рецидив заболевания диагностирован у 2-х (5,2%) больных. У 1-го больного с НБ из группы высокого риска отмечен локальный рецидив в месте удаленной опухоли. Еще в 1-м случае также у пациента с НБ и с амплификацией гена MYCN из группы высокого риска отмечен комбинированный рецидив. При медиане наблюдения 41,1 мес (разброс 11-58 мес) 4-х летняя ВБЛР в основной группе исследования составила 93,1±4,8%.

При анализе катамнеза пациентов, перенесших лапаротомию, рецидив заболевания диагностирован у 3-х (9,7%) больных. Локальный рецидив в месте удаленной опухоли выявлен у 2-х пациентов: у 1-го больного с НБ из группы наблюдения и у другого с наличием амплификаций гена MYCN из группы высокого риска. Комбинированный рецидив развился у 1-го больного с НБ из группы высокого риска. Таким образом, при медиане наблюдения 39,5 мес (разброс 5-62 мес) 4-летняя ВБЛР в группе сравнения составила 90,3±5,3%.

Сравнительный анализ 4-летней ВБЛР в двух группах исследования показал отсутствие значимой статистической разницы (p=0,52) и представлен на рис. 1.

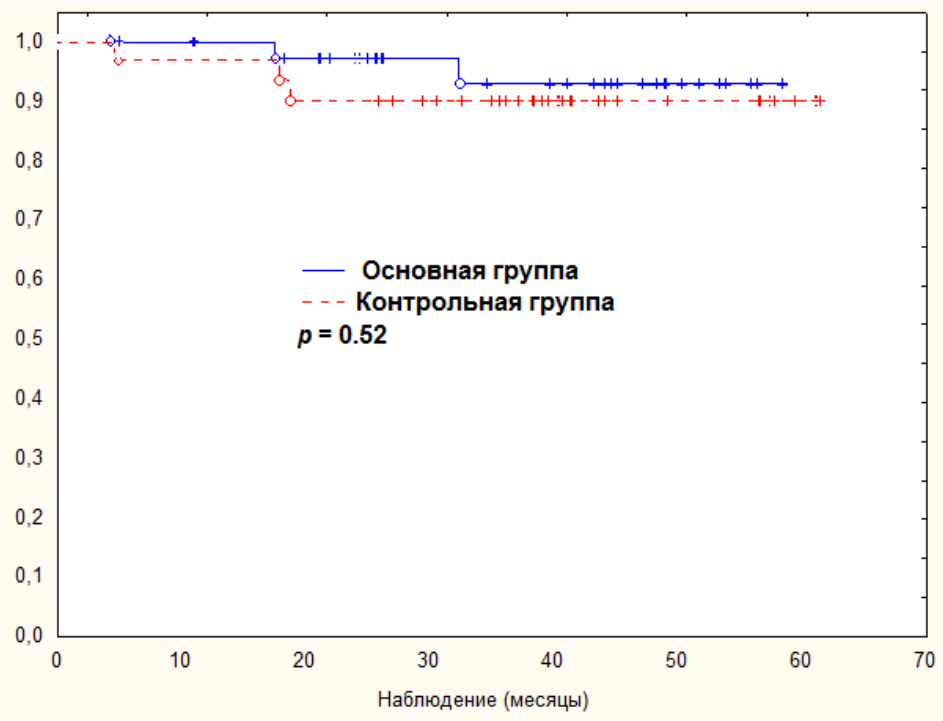

Рисунок 1. *Сравнительный анализ 4-летней ВБЛР в двух группах исследования пациентов с НБ забрюшинной локализации*

Летальный исход наступил у 5-и (12,8%) пациентов с НБ из группы высокого риска основной группы исследования в результате прогрессии заболевания. 4-летняя ОВ в группе пациентов после лапароскопической туморэктомии составила 85,1±6,3%.

В группе пациентов, перенесших лапаротомию, летальный исход наступил у 5-и (16,1%) больных с НБ из группы высокого риска в результате прогрессии заболевания. 4-х летняя ОВ в группе пациентов, перенесших лапаротомию, составила 82,2±7,2%.

Сравнение 4-летней ОВ в двух группах исследования показало отсутствие статистической разницы (p=0,99), и представлено на рис. 2.

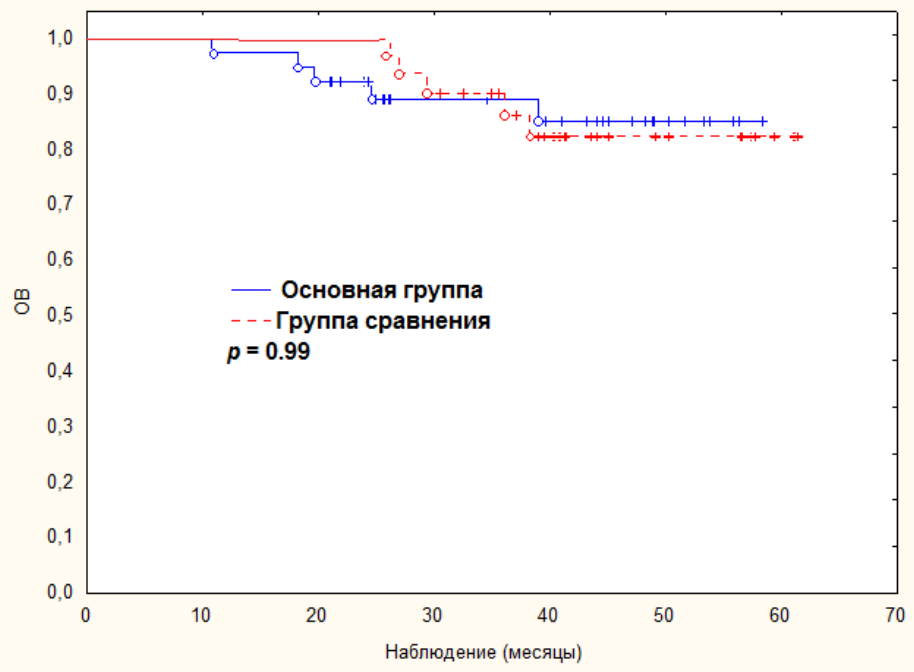

Рисунок 2. *Сравнение 4-летней ОВ в двух группах исследования пациентов с НБ забрюшинной локализации*

Таким образом, анализируя эффективность оперативных вмешательств, мы не получили значимых различий в объеме резекции опухоли между двумя группами исследования, что говорит о сохранении радикальности при применении лапароскопического доступа. Кроме того, анализируя катамнестические данные, мы не получили значимых различий в анализе 4-летней ВБЛР среди пациентов в двух группах исследования, что говорит об отсутствии ухудшения онкологического прогноза для больных после лапароскопических операций. Развитие рецидива заболевания у пациентов из группы высокого риска связано с неблагоприятной биологической характеристикой опухолью.

Результаты хирургического лечения детей с нейробластомой заднего средостения

Малоинвазивное хирургическое лечение в объеме торакоскопической туморэктомии выполнено 22 детям. Соотношение мальчиков к девочкам по полу составило 1:2,6. Медиана возраста этих больных на момент операции – 28,5 мес (разброс 1-205 мес). У 9 (41,0%) больных опухоль располагалась справа, у 13 (59,0%) детей слева от позвоночного столба. По данным анализа МСКТ медиана наибольшего линейного размера опухоли составила 47,5 мм (разброс 18-86 мм). Возраст пациента с максимальным размером локализованного новообразования 86 мм на момент операции составил 205 мес.

Торакоскопическое удаление опухоли с локализацией в заднем средостении выполнялось детям чаще в возрасте от 1 года до 3 лет – 15 (68,0%). В большинстве случаев, у 12 пациентов, перенесших малоинвазивное эндохирургическое вмешательство, установлена 2 стадия заболевания, что составило 54,5% больных основной группы исследования. Инициально оперативное вмешательство было выполнено 19 (86,4%) детям, 3 (13,6%) – оперированы после ПХТ на этапе лечения в соответствии с протоколом NB 2004.

В группу наблюдения, где хирургическое вмешательство явилось единственным методом лечения, отнесено 19 (86,4%) детей из основной группы исследования. Группа высокого риска установлена у 2 (9,0%) детей старше 3 лет с 4 стадией заболевания. В группу высокого риска вошли пациенты с первично локализованной опухолью и с метастатическим поражением костного мозга, отдаленных лимфатических узлов. К группе промежуточного риска был отнесен 1 (4,5%) пациент с 3 стадией заболевания.

Основная характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 5.

Таблица 5. *Характеристика пациентов с НБ заднего средостения*

Признак	**Торакоскопия**	**Торакотомия**	**p**
Количество больных	22	12	
Медиана возраста, разброс (мес)	28,5 (1 – 205)	27 (9 – 64)	0,79
Соотношение по полу (м: д)	1:2,6	1,4:1	0,46
Стадия по INSS	1 – 7 (32,0%) 2 – 12 (54,5%) 3 – 1 (4,5%) 4 – 2 (9,0%) 4s – 0 (0%)	1 – 0 (0%) 2 – 6 (50,0%) 3 – 2 (16,7%) 4 – 4 (33,3%) 4s – 0 (0%)	0,052[1]
Локализация в заднем средостении	22 (100%)	12 (100%)	0,65
Расположение справа Расположение слева	9 (40,9%) 13 (59,1%)	6 (50,0%) 6 (50,0%)	0,61

Размер в наибольшем линейном измерении, разброс (мм)	47,5 (17 - 86)	63,5 (30 - 101)	0,01
Группа низкого риска[3] Группа промежуточного риска Группа высокого риска	19 (86,4%) 1 (4,5%) 2 (9,0%)	6 (50%) 2 (16,7%) 4 (33,3%)	0,025[2]
IDRF	6	3	0,86
Амплификация MYCN Делеция 1p Делеция 11q	0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	2 (16,7%) 0 (0%) 0 (0%)	0,048

[1]сравнение пациентов с 1-3/4S и 4 стадией; [2]сравнение пациентов группы низкого риска/промежуточного и высокого риска; [3] распределение пациентов на группы риска в соответствии с протоколом лечения NB2004

При ретроспективном анализе МСКТ на момент операции факторы IDRF выявлены у 6 (27,0%) пациентов: у 1-го больного отмечено вовлечение в опухоль подключичной артерии, у 4-х пациентов опухоль располагалась в нижних отделах средостения на уровне 9 – 12 грудного позвонка, еще у 1-го пациента – сдавление правого главного бронха.

В группу сравнения в соответствии с критериями отбора вошли 12 детей, оперированные торакотомным доступом. Соотношение по полу мальчиков к девочкам составило 1,4:1. Медиана возраста на момент операции составила – 27 мес (разброс 9-64 мес). У 6 (50,0%) больных опухоль располагалась справа, у 6 (50,0%) – слева от позвоночного столба. По данным анализа МСКТ перед оперативным вмешательством медиана наибольшего линейного размера опухоли составила 63,5 мм (разброс 30-101 мм). Возраст пациента с максимальным размером локализованного новообразования 101 мм на момент операции составил 46 мес.

В группе детей, перенесших торакотомию, чаще других были дети от 1 года до 3-х лет – 6 (50,0%) пациентов. В большинстве случаев – у 6 (50,0%) детей установлена 2 стадия заболевания. Инициально оперативное вмешательство было выполнено 6 (50,0%) детям, 6 (50,0%) – оперированы после ПХТ на этапе лечения в соответствии с протоколом NB 2004. В группу наблюдения, где хирургическое вмешательство явилось единственным методом лечения, отнесено 6 (50,0%) детей из группы сравнения, группа высокого риска установлена у 4-х (33,3%) пациентов с первично локализованной опухолью и

метастатическим поражением костного мозга, отдаленных лимфатических узлов. К группе промежуточного риска отнесено 2 (16,7%) больных с 3 стадией заболевания.

При ретроспективном анализе МСКТ перед оперативным вмешательством факторы IDRF выявлены у 3-х (25,0%) пациентов: у 1-го больного отмечалось вовлечение в опухоль подключичной артерии, у 1-го ребенка опухоль располагалась в нижних отделах средостения на уровне 9-12 грудного позвонка, еще у одного – сдавление главного бронха.

Группы пациентов с НБ заднего средостения, оперированные разными доступами, оказались сопоставимы по возрасту, полу, стадии заболевания, латеральности расположения опухоли, наличию факторов IDRF. В группе больных после торакотомии пациентов с 4 стадией заболевания и больных из высокой группы риска оказалось больше, так как на начальных этапах освоения малоинвазивной методики при диссеминации опухолевого процесса предпочтение отдавалось открытой операции. Так же предпочтение отдавалось пациентам с небольшими новообразованиями, что и показала статистически значимая разница между двумя группами исследования в размерах опухоли. Но по мере освоения методики показания к эндоскопическому удалению опухоли расширялись, а оперативное вмешательство стали выполнять у больных с большими размерами опухоли, с 4 стадией заболевания после ПХТ.

Сравнение результатов малоинвазивного и открытого хирургического лечения детей с нейробластомой заднего средостения

При проведении торакоскопической туморэктомии средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 113,2±9,2 мин, в группе пациентов после торакотомии – 128,8±10,0 мин. Таким образом, в результате анализа полученных данных мы не получили значимой статистической разницы в продолжительности оперативного вмешательства между двумя группами исследования (p=0,245).

Средний объем интраоперационной кровопотери в основной группе исследования составил 14,8±4,8 мл, а в группе сравнения – 51,7±12,8 мл. Полученные различия статистически значимо отличаются друг от друга (p=0,013).

В раннем послеоперационном периоде больным в обоих группах исследования проводилось обезболивание с использованием наркотических анальгетиков. Так в основной группе наркотические анальгетики получили 13 (59%) детей, средняя длительность применения наркотических анальгетиков составила 1±0,4 суток, в группе сравнения – 8 (66%) больных, а средняя длительность применения наркотических анальгетиков составила 1,5±0,4 суток. Таким образом, статистически значимой разницы в двух группах исследования по количеству больных и длительности применения наркотических анальгетиков не получено (p=0,276).

При сравнении продолжительности обезболивания в послеоперационном периоде выявлена статистически значимая разница между двумя группами пациентов. Так при торакоскопической туморэктомии средняя длительность всей аналгезии составила 2,6±0,3 суток, а в группе пациентов после торакотомии 4,9±0,6 суток (p=0,0009).

После малоинвазивного хирургического лечения дети раньше начинали получать питание. Среднее начало энтерального кормления в основной группе составило 0,9±0,1 суток, в группе сравнения – 2,4±0,5 суток (p=0,003).

Восстановление функции кишечника в основной группе чаще отмечалось в среднем на 2,7±0,3 послеоперационные сутки, в группе сравнения на 3,9±0,5 сутки (p=0,018).

При анализе длительности антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде между двумя группами больных выявлены статистически значимые различия. Так в основной группе исследования средняя продолжительность введения антибактериальных препаратов составила 5,6±0,6 суток, в группе сравнения 7,3±0,8 суток в послеоперационном периоде (p=0,044).

У детей из основной группы страховочный дренаж из плевральной полости извлекался раньше, чем у больных после торакотомии. Средние сроки дренирования у детей из основной группы составили 2,6±0,4 суток, в группе сравнения – 4,4±0,5. Различия по данному критерию оказались статистически значимыми (p=0,008).

Сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НБ забрюшинной локализации представлено в таблице 6.

Таблица 6. *Сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НБ заднего средостения*

Признак	**Торакоскопия n=22**	**Торакотомия n=12**	**p**
Продолжительность операции (мин.)	113,2 ±9,2	128,8±10,0	0,245
Кровопотеря (мл)	14,8±4,8	51,7±12,8	0,013
Наркотические анальгетики (сутки)	1±0,4	1,5±0,4	0,276
Длительность обезболивания (сутки)	2,6±0,3	4,9±0,6	0,0009
Начало энтерального кормления (сутки)	0,9±0,1	2,4±0,5	0,003
Самостоятельный стул (сутки)	2,7±0,3	3,9±0,5	0,018
Дренирование (сутки)	2,6±0,4	4,4±0,5	0,008
Антибактериальная терапия (сутки)	5,6±0,6	7,3±0,8	0,044
Радикальность операции (%)	98,2±0,4	95,5±1,6	0,136

Таким образом, в заключении необходимо отметить, что торакоскопическая туморэктомия у детей с НБ локализованной в заднем средостении при сравнении с торакотомией сопровождается достоверно меньшей интраоперационной кровопотерей; снижением продолжительности обезболивания и длительности антибактериальной терапии в послеоперационном периоде; более ранним возобновлением энтерального кормления и нормализацией функции кишечника; сокращением сроков дренирования послеоперационной раны.

Осложнения оперативных вмешательств у детей с нейробластомой заднего средостения

При выполнении торакоскопических операций у пациентов основной группы интраоперационных осложнений не отмечено, также не было перехода на торакотомию. В послеоперационном периоде осложнения диагностированы у 4-х (27,3%) больных. У 3-х из них в раннем послеоперационном периоде выявлен синдром Горнера на стороне поражения, что было расценено как следствие симпатэктомии при удалении опухоли. У одного ребенка после торакоскопической туморэктомии развился сепсис в раннем послеоперационном периоде, что потребовало антибактериальной, заместительной, корригирующей терапии в условиях отделения реанимации (табл. 7).

Таблица 7. *Осложнения хирургического лечения детей с НБ заднего средостения*

Осложнение	**Торакоскопия n=22**		**Торакотомия n=12**		**p**
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	
Угнетение сердечной деятельности	0	0	1	8,3%	0,17
Перелом ребра	0	0	1	8,3%	0,17
Синдром Горнера	3	13,6%	2	16,6%	0,88
Сепсис	1	4,5%	0	0	0,45
Всего	4	18,2%	4	33,3%	0,32

В группе пациентов после торакотомии интраоперационные осложнения произошли у 2-х (16,6%) пациентов, послеоперационные у 3-х (25,0%) детей. У 1-го больного интраоперационно отмечено угнетение сердечной деятельности, что потребовало прямого массажа сердца и проведения реанимационных мероприятий с восстановлением сердечной деятельности. В дальнейшем у пациента отмечены выраженные неврологические нарушения вследствие постреанимационной болезни – гипоксическое поражение коры головного мозга в зрительной области, слепота. У 1-го пациента произошел перелом ребра в связи с их широким разведением ретрактором.

У 2-х (16,6%) детей после торакотомии в раннем послеоперационном периоде выявлен синдром Горнера, что было расценено как следствие симпатэктомии при удалении опухоли.

Таким образом, мы не выявили статистически значимых различий в количестве (p=0,19) и спектре (p>0,5) интраоперационных и послеоперационных осложнений между двумя группами больных.

Оценка выживаемости у детей с нейробластомой заднего средостения

При анализе радикальности оперативного вмешательства у детей с НБ заднего средостения статистически значимых различий не получено. Так в основной группе больных средний объем удаленной опухоли составил 98,2±0,4%, в группе сравнения 95,5±1,6% (p=0,136).

При анализе катамнеза пациентов, перенесших торакоскопическую туморэктомию, рецидив заболевания диагностирован у 2-х (9,0%) больных. У 1 больной с НБ заднего средостения из группы наблюдения отмечен локальный рецидив в месте удаленной опухоли. Еще в 1 случае у пациента с НБ из группы высокого риска отмечен комбинированный рецидив. При медиане наблюдения 30,0 мес (разброс 10,0-56,0 мес) 4-летняя ВБЛР в основной группе исследования составила 88,4±7,7%.

При анализе локальных рецидивов в группе пациентов, перенесших торакотомию, у 2 (6,4%) детей из группы высокого риска диагностирован локальный рецидив в месте удаленной опухоли. При медиане наблюдения 44,7 мес (разброс 31,0-57,0 мес) 4-летняя ВБЛР в группе сравнения составила 76,1±14,7%

Сравнение 4-летней ВБЛР в двух группах исследования больных с НБ заднего средостения показало отсутствие значимой статистической разницы (p=0,88), что отражено на рис. 3.

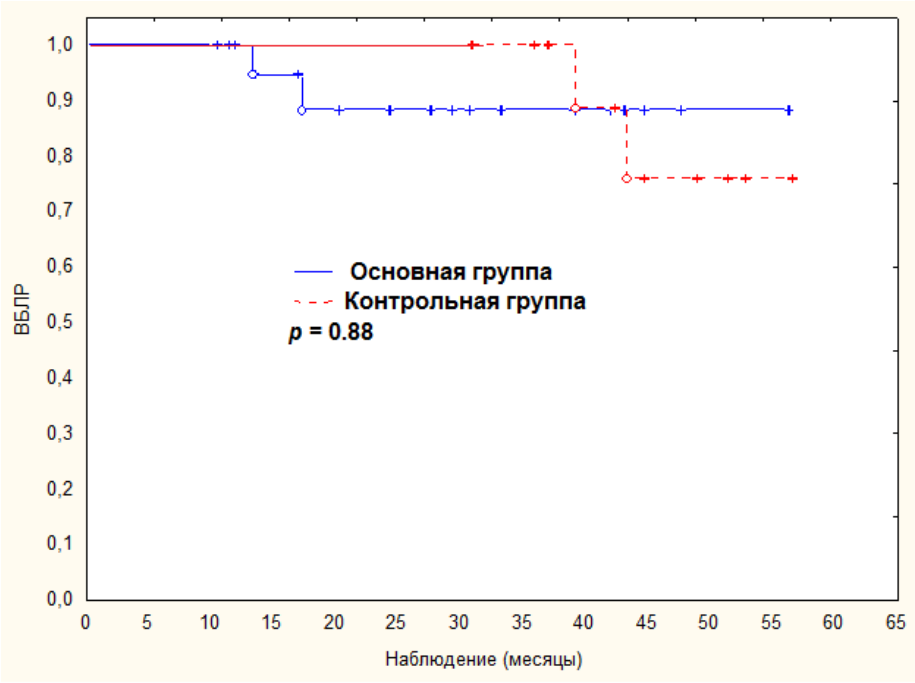

Рисунок 3. *Сравнение 4-летней ВБЛР в двух группах исследования пациентов с НБ заднего средостения*

Летальный исход в основной группе исследования наступил у 1-го пациента с НБ из группы высокого риска в результате прогрессии заболевания. 4-летняя ОВ в группе пациентов после торакоскопической туморэктомии составила 94,4±5,3%.

Летальный исход в группе сравнения наступил у 1 пациента с НБ из группы высокого риска в результате прогрессии заболевания, 4-летняя ОВ в группе пациентов после торакотомии составила 88,8±10,4%.

Сравнение 4-летней ОВ в двух группах исследования пациентов с НБ заднего средостения показало отсутствие значимой статистической разницы (p=1,0), что отражено на рис. 4.

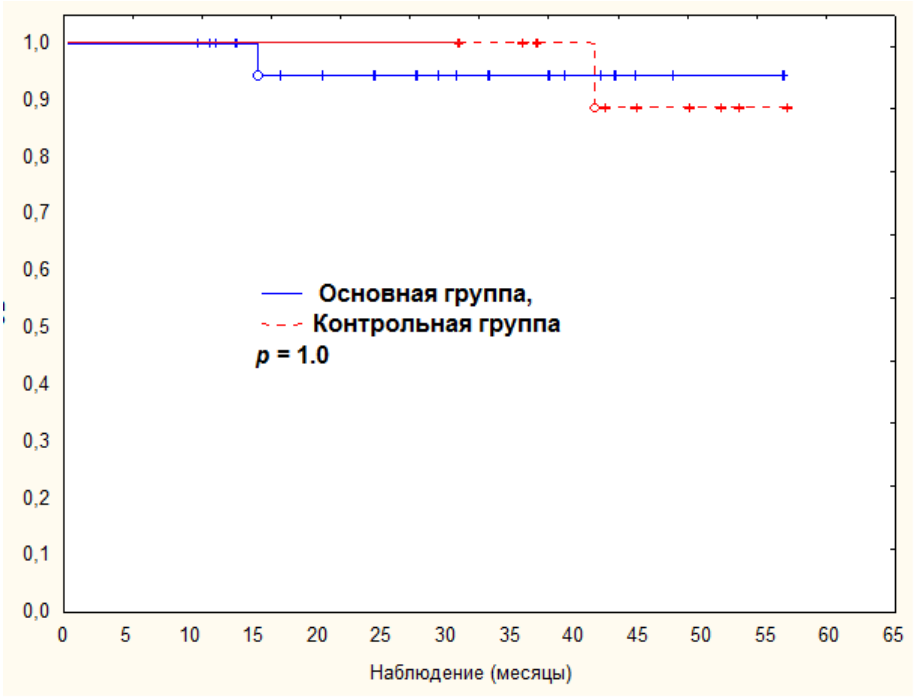

Рисунок 4. *Сравнение 4-летней ОВ в двух группах исследования пациентов с НБ заднего средостения*

Таким образом, анализируя эффективность оперативных вмешательств, значимой статистической разницы между двумя группами исследования в объеме резекции опухоли не было получено, что говорит о сохранении радикальности при применении торакоскопической методики. Кроме того, анализируя результаты в отдаленном после операции периоде, значимых различий в 4-летней ВБЛР, а также в 4-летней ОВ среди пациентов в двух группах исследования не было выявлено, что говорит об отсутствии ухудшения онкологического прогноза для больных после торакоскопических операций.

ВЫВОДЫ:

1. На основании анализа анатомо-рентгенологических характеристик опухоли у детей с НБ торакоабдоминальной локализации разработаны критерии отбора пациентов для малоинвазивных хирургических вмешательств: отсутствие вовлечения в опухоль магистральных сосудов и окружающих органов по данным визуализационных методов обследования; новообразование размером до 70 мм в забрюшинной области и до 80 мм в заднем средостении.

2. Радикальность оперативного вмешательства у пациентов с НБ забрюшинной локализации после перенесенных лапароскопических и открытых оперативных вмешательств ($p=0,55$), общее количество ($p=0,84$) и спектр интраоперационных и послеоперационных осложнений ($p>0,5$) статистически значимо не отличаются.

3. Радикальность оперативного вмешательства у пациентов с НБ заднего средостения после перенесенных торакоскопических и открытых оперативных вмешательств ($p=0,136$), общее количество ($p=0,32$) и спектр интраоперационных и послеоперационных осложнений ($p>0,5$) статистически значимо не отличаются.

4. Лапароскопическая туморэктомия у детей с НБ забрюшинной локализации при сравнении с лапаротомией сопровождается меньшей интраоперационной кровопотерей ($p=0,01$); снижением продолжительности обезболивания ($p=0,000002$) и антибактериальной терапии ($p=0,009$) в послеоперационном периоде; более ранним возобновлением энтерального кормления ($p=0,000005$) и нормализацией функции кишечника ($p=0,001$); сокращением сроков дренирования брюшной полости ($p=0,001$).

5. Торакоскопическая туморэктомия у детей с НБ заднего средостения при сравнении с торакотомией сопровождается меньшей интраоперационной кровопотерей ($p=0,013$); снижением продолжительности обезболивания ($p=0,0009$) и антибактериальной терапии в послеоперационном периоде ($p=0,044$); более ранним возобновлением энтерального кормления ($p=0,003$) и нормализацией функции кишечника ($p=0,018$); сокращением сроков дренирования плевральной полости ($p=0,008$).

6. Сравнительный анализ 4-летней ВБЛР у детей с НБ забрюшинной локализации после лапароскопических ($93,1\pm4,8\%$) и открытых оперативных вмешательств ($90,3\pm5,3\%$) показал отсутствие статистически значимой разницы ($p=0,52$). Сравнительный анализ ОВ у детей с НБ забрюшинной локализации после малоинвазивных ($85,1\pm6,3\%$) и

открытых оперативных вмешательств (82,2±7,2%) показал отсутствие статистически значимой разницы (p=0,99).

7. Сравнительный анализ 4-летней ВБЛР у детей с НБ заднего средостения после торакоскопических (88,4±7,7%) и открытых оперативных вмешательств (76,1±14,7%) показал отсутствие статистически значимой разницы (p=0,88). Сравнительный анализ ОВ у детей с НБ заднего средостения после малоинвазивных (94,4±5,3%) и открытых оперативных вмешательств (88,8±10,4) показал отсутствие статистически значимой разницы (p=1,0).

Практические рекомендации

1) Оценка факторов хирургического риска по данным МСКТ является неотъемлемым элементом предоперационного обследования пациентов с НБ торакоабдоминальной локализации, которые должны учитываться при планировании хирургических вмешательств у всех больных.

2) У детей с НБ забрюшинной локализации размерами не более 70 мм в наибольшем измерении, при отсутствии вовлечения в опухоль магистральных сосудов более 50% от диаметра и окружающих органов, оптимальным методом оперативного вмешательства является выполнение лапароскопической туморэктомии.

3) У детей с НБ заднего средостения размерами не более 80 мм в наибольшем измерении, при отсутствии вовлечения в опухоль магистральных сосудов более 50% от диаметра и окружающих органов, оптимальным методом оперативного вмешательства является выполнение торакоскопической туморэктомии.

4) Малоинвазивные хирургические вмешательства у детей с НБ торакоабдоминальной локализации следует проводить в специализированных детских стационарах, в которых имеется опыт выполнения традиционных открытых вмешательств при новообразованиях забрюшинной области и средостения, опыт проведения эндохирургических вмешательств, имеется возможность проведения полного объема предоперационного обследования, обеспечения необходимого анестезиологического пособия и послеоперационного выхаживания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1) **Андреев Е. С.**, Сухов М. Н., Качанов Д. Ю. и др. Эндохирургическое лечение нейробластом у детей // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 2. – С 162-163

2) **Андреев Е. С.,** Сухов М. Н., Качанов Д. Ю. и др. Хирургическое лечение местнораспространенных нейробластом торакоабдоминальной локализации у детей // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 2. – С. 187

3) 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. – С18-23.

4) Шаманская Т. В., Качанов Д. Ю, Коновалов Д. М., Ликарь Ю. Н., Рощин В. Ю., Муфтахова Г. М., Терещенко Г. В., **Андреев Е. С.,** Сухов М. Н., Новичкова Г. А., Варфоломеева С. Р. Ганглионейрома у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – Том13, №3. – С. 33-41.

5) Kachanov D., Shamanskaya T., Malevich O., Muftakhova G., Homyakova S., **Andreev E.**, Roschin V., Olshanskaia Y., Likar Y., Tereschenko G., Varfolomeeva S. Opsoclonus-myoclonus syndrome in children with neuroblastoma: single center experience in Russia // Proceedings of the 8th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Asia (SIOP Asia). – Seoul, Korea, 17-19 April, 2014. – P.171

6) **Andreev E.,** Sukhov M., Kachanov D., Rachkov V., Shamanskaya T, Tereschenko G., Varfolomeeva S. Minimally invasive surgery in children with neuroblastoma // Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. – Cologne, Germany, 13-16 May, 2014. – P.252

7) Kachanov D., Muftakhova G., Shamanskaya T, Sukhov M., **Andreev E.,** Olshanskaia Y., Nechesnuk A., Roschin V., Novichkova G., Varfolomeeva S. 4S neuroblastoma: single center experience in Russia // Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. – Cologne, Germany, 13-16 May, 2014. – P.255

8) **Андреев Е. С.**, Сухов М. Н., Качанов Д. Ю, Шаманская Т. В., Варфоломеева С. Р. Малоинвазивное хирургическое лечение при нейробластомах у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. - №2 – С.88

9) Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Малевич О. Б., Муфтахова Г. М., Хомякова С. П., **Андреев Е. С.**, Рощин В. Ю., Ольшанская Ю. В., Ликарь Ю. Н., Терещенко Г. В., Варфоломеева С. Р. Синдром опсоклонус – миоклонус у пациентов с нейробластомой // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. - №2 – С.65

10) Kachanov D., Muftakhova G., Shamanskaya T, Shevcov D., Moiseenko R., Usychkina F., Olshanskaia Y., **Andreev E.,** Tereschenko G., Roschin V., Likar Y.,

Varfolomeeva S. Bilateral adrenal neuroblastoma: single center experience // Pediatric Blood Cancer. – 2014. – Vol.61 (Issue S2). – P.331

11) Shamanskaya T., Kachanov D., Muftakhova G., Olshanskaia Y., **Andreev E.,** Roschin V., Likar Y., Varfolomeeva S. Ganglioneuroma: single center experience in Russia // Pediatric Blood Cancer. – 2014. – Vol.61 (Issue S2). – P.334

12) А. Ю. Разумовский, В. Е. Рачков, А. Б. Алхасов, А. С. Задвернюк, М. Н. Сухов, С. Р. Талыпов, **Е. С. Андреев.,** Н. Г. Ускова. Торакоскопические операции при нейрогенных опухолях у детей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 9. – С. 68-73

13) **Андреев Е. С.**, Сухов М. Н., Качанов Д. Ю. и др. Опыт хирургического лечения местнораспространенной нейробластомы торакоабдоминальной локализации у детей // Сборник материалов VI Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии – междисциплинарный подход» // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – С. 69

14) Kachanov D., Shamanskaya T., Muftakhova G., Pankrat'eva L., **Andreev E.,** Grachev N., Tereschenko G., Hamin I., Olshanskaia Y., Nechesnuk A., Roschin V., Dobrenkov K., Novichkova G., Varfolomeeva S. Therapeutic strategy in patients with stage 4S neuroblastoma: single center experience in Russia // Proceedings of the 9th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Asia (SIOP Asia). – Amman, Jordan, April 25-27, 2015. – P.65

15) Муфтахова Г. М., Качанов Д. Ю., Оганесян Р. С., Шаманская Т. В., Грачев Н. С., **Андреев Е. С.,** Хамин И. Г., Варфоломеева С. Р. Опыт лапаростомии у пациента с 4S стадией нейробластомы // Сборник материалов VI Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии – междисциплинарный подход». 4-7 июня 2015 г. – Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – С53.

16) **Андреев Е. С.**, Сухов М. Н., Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Оганесян Р.С., Ускова Н. Г., Терещенко Г. В., Талыпов С. Р., Варфоломеева С. Р., Грачев Н. С. Трехлетний опыт применения эндохирургических операций при нейробластоме у детей // Сборник материалов VI Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии – междисциплинарный подход». 4-7 июня 2015 г. – Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – С69.

17) Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Муфтахова Г. М., Панкратьева Л. Л., **Андреев Е. С.**, Грачев Н. С., Талыпов С. Р., Терещенко Г. В., Хамин И. Г., Ольшанская Ю. В., Нечеснюк А. В., Рощин В. Ю., Добреньков К. В., Новичкова Г. А., Варфоломеева С. Р.. Терапия пациентов с 4S стадией нейробластомы: опыт ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // Онкопедиатрия. – 2015. – Том 2, № 3. – С. 279-280.

18) Kachanov D., Shamanskaya T., **Andreev E.,** Muftakhova G., Tereschenko G., Konovalov D., Likar Y., Olshanskaia Y., Osipova E., Varfolomeeva S. Treatment of low-risk neuroblastoma: single center experience in Russia // Pediatric Blood Cancer. – 2015. – Vol. 62 (Issue S4). – P.330-331

19) Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., **Андреев Е. С.,** Муфтахова Г. М., Новичкова Г. А., Варфоломеева С. Р. Диспансерное наблюдение за пациентами с нейробластомой группы низкого риска (за исключением 4S стадии) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – №1. – С.101-106.

20) **Андреев Е. С.**, Талыпов С. Р., Шаманская Т. В., Грачев Н. С., Ускова Н. Г., Качанов Д. Ю., Оганесян Р. С., Терещенко Г. В., Меркулов Н. Н., Сухов М. Н., Варфоломеева С. Р. Четырехлетний опыт лечения детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации // Онкопедиатрия. – 2016. – Том 3, №2. – С. 139-140

21) Озеров С. С., Самарин А. Е., **Андреев Е. С.**, Терещенко Г. В., Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Варфоломеева С. Р. Нейрохирургические аспекты лечения больных с нейробластомой // Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко». – 2016. – Том 80, №3. – С. 50-57.

22) **Андреев Е. С.**, Талыпов С. Р., Шаманская Т. В. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации // Онкопедиатрия. – 2016. – Том 3, № 2. – С. 140

23) Kachanov D., Shamanskaya T., Malevich O., **Andreev E.,** Ilina E., Homyakova S., Roschin V., Olshanskaia Y., Feoktistova E., Tereshenko G., Likar Y., Varfolomeeva S. Opsoclonus myoclonus in children with neuroblastoma // Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. – Cairns, Australia, 19 – 23 June, 2016. – Poster 164. – P.138

24) Kachanov D., Shamanskaya T., **Andreev E.,** Muftahova G., Talypov S., Roschin V., Olshanskaia Y., Kazakova A., Tereshenko G., Nechesnyuk A., Likar Y., Varfolomeeva S. Low-risk neuroblastoma in Russia: therapy results and prognostic factors // Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. – Cairns, Australia, 19-23 June, 2016. – Poster 320. – P.216

25) Шаманская Т. В., Качанов Д. Ю., **Андреев Е. С.**, Малевич О. В., Ильина Е. С., Хомякова С. П., Рощин В. Ю., Ольшанская Ю. В., Фекотистова Е. В., Терещенко Г. В., Щербаков А. П., Ликарь Ю. Н., Казакова А. Н., Варфоломеева С. Р. Нейробластома, ассоциированная с синдромом опсоклонус – миоклонус // Онкопедиатрия. – 2016. – Том 3, №2. – С. 165.

26) Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., **Андреев Е. С.**, Муфтахова Г. М., Талыпов С. Р., Рощин В. Ю., Ольшанская Ю. В., Казакова А. Н., Терещенко Г. В., Нечеснюк А. В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С. Р. Нейробластома группы наблюдения: опыт ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // Онкопедиатрия. – 2016. – Том 3, №2. – С.146.

27) Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Ильина Е. С., Терещенко Г. В., Ликарь Ю.Н., **Андреев Е. С.**, Малевич О. В., Хомякова С. П., Щербаков А. П., Рощин В. Ю., Коновалов Д. М., Ольшанская Ю. В., Казакова А. Н., Островская М. А., Варфоломеева С. Р. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус – миоклонус // Онкопедиатрия. – 2016. – Том 3, №3. – С. 228-239.

28) **Андреев Е. С.**, Шаманская Т. В., Сухов М. Н., Талыпов С. Р., Грачев Н. С., Качанов Д. Ю., Ускова Н. Г., Терещенко Г.В., Амосова А. А., Озеров С. С., Варфоломеева С. Р. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой забрюшинной локализации // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Том 16, №3. – С. 15-22.

Список сокращений

Амплификация MYCN – увеличение числа копий гена MYCN, превышающее число копий референтного участка в 4 и более раз

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБЛР – выживаемость без локального рецидива

ГНБ – ганглионейробластома

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МЙБГ – метайодбензилгуанидин

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НБ – нейробластома

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ОВ – общая выживаемость

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава Россиии – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

COG (children's Oncology Group) – группа по изучению детской онкологии

IDRF (Image-Defined Risk Factors) – факторы риска по данным визуализационных методов обследования

INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification) – Международная гистологическая классификация нейробластомы

INSS (International Neuroblastoma Staging System) – Международная система стадирования нейробластомы

INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) – Международная система оценки стадии, основанная на факторах риска при визуализации

SIOP (International Society of Paediatric Oncology) – Международное общество детской онкологии

SIOPEN (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma) – Европейская группа по изучению нейробластомы

SRF – surgical risk factors

Tc – Технеций