Національний інститут раку, Київ

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З НЕЙРОБЛАСТОМОЮ (досвід відділення)

Г.І. Климнюк, О.Й. Іжовський, С.В. Павлик, Е.В. Шайда, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, О.А. Ожиганов, В.М. Нечваль, О.О. Дениско, О.В. Сумкіна

Адреса:
Іжовський Олексій Йожефович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку МОЗ України
Тел.: (044) 259-01-85
E-mail: alex11121979@ukr.net

Ключові слова: *нейробластома, результати хірургічного лікування.*

Нейробластома (НБ) — це злоякісна пухлина симпатичної нервової системи ембріонального походження, що є одним з найбільш поширених солідних утворень у дітей і займає третє місце у структурі дитячої онкологічної захворюваності. За період з 2008 по 2013 р. у науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку загалом отримували лікування 152 пацієнтів із НБ, з них оперативне лікування виконано 76 хворим. При проведенні ретроспективного аналізу результатів лікування в основній групі з'ясувалося, що локальний рецидив первинної пухлини виник у 8 (11%) хворих після хірургічного втручання, із них: у 3 — з первинно-метастатичною формою НБ, у 4 — з III стадією захворювання, у 1 — з II стадією. Таким чином, як свідчать наведені дані, хірургічне лікування хворих на НБ є важливим етапом у комплексній терапії та потребує подальшого вивчення з урахуванням біологічних особливостей пухлини та індивідуалізації лікування із визначенням часу та обсягу оперативного втручання.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Нейробластома (НБ) — це злоякісна пухлина симпатичної нервової системи ембріонального походження, що є одним з найбільш поширених солідних утворень у дітей і становить близько 8% усіх онкологічних захворювань дитячого віку. 90% хворих на НБ — це новонароджені та діти віком до 6 років.

Розвивається НБ у будь-яких місцях, де знаходяться симпатичні ганглії: найчастіше уражується надниркова залоза (25% дітей віком до 1 року та 45% дітей старшого віку), у 14–28% хворих первинна пухлина локалізується в задньому середостінні, в 11% — у ділянці шиї, у 2,5–3% — в ділянці малого таза. У 1% хворих первинну локалізацію встановити не вдається.

Пухлина має надзвичайно високу схильність до генералізації. Первинно-метастатична НБ (ПМНБ) виникає у 25% дітей у віці до 1 року та у 68% — старших 1 року. Метастазування переважно гематогенне. Найбільш характерним є метастазування в кістковий мозок (73%), кістки (68%), печінку (24%), лімфатичні вузли (44%), центральну нервову систему (9%), шкіру (1%).

Незважаючи на використання сучасних хіміотерапевтичних засобів, активної хірургічної тактики та високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові, результати лікування, особливо у групі хворих високого ризику, залишаються незадовільними.

Мета роботи — провести аналіз віддалених результатів комплексного лікування з визначенням ролі оперативного втручання у дітей із НБ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку за період з 2008 по 2013 р. отримували лікування 152 пацієнтів із НБ. В основну групу включено 76 хворих на НБ, яким проведено оперативне лікування, із них 40 (53%) хлопців та 36 (47%) дівчат. Загалом, в основній групі виконано 84 оперативні втручання, без урахування симптоматичних операцій та відкритої біопсії. В контрольну групу увійшли також 76 хворих, яким хірургічне лікування не проводили. Розподіл за статтю в контрольній групі такий: 39 (51%) хлопців та 37 (49%) дівчат.

В основну групу увійшли 16 хворих віком до 1 року, в основну — 14. Середній вік пацієнтів в основній групі становив 37,9±6 міс, у контрольній — 39,7±7 міс.

Розподіл НБ за локалізацією первинної пухлини в основній групі наведено на рис. 1. Слід зазначити, що в цій групі переважають пухлини заочеревинного простору (75%).

У контрольній групі також більшість первинних пухлин локалізуються в заочеревинному просторі — у 54 (71%) хворих, у 10 (13%) — в середостінні, у 4 (5%) — в надниркові залозі та у 8 (11%) виявлено первинну пухлину іншої чи невстановленої локалізації.

Згідно зі стратифікацією хворих, передбаченою клінічним протоколом лікування дітей із НБ, у групу спостереження в основній групі увійшли 6 (8%) хворих, у групу стандартного ризику — 35 (46%) та у групу

Рис. 1. Локалізація первинної пухлини в основній групі

високого ризику — 35 (46%). У контрольній групі, відповідно до стратифікації хворих, групу стандартного ризику становили 22 (29%) та групу високого ризику — 54 (71%) хворих відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих за стадією пухлинного процесу та групами ризику в основній та контрольній групах

Критерії розподілу хворих	Основна група, n	Контрольна група, n
Стадія I	4	–
Стадія II	18	2
Стадія III	20	20
Стадія IV	34	54
Група спостереження	6	–
Група стандартного ризику	35	22
Група високого ризику	35	54

В основній групі, згідно з клінічним протоколом, після проведення дообстеження у 4 (5%) хворих виявлено I стадію НБ, у 18 (24%) — II, у 20 (26%) — III та у 34 (45%) хворих — ПМНБ. У контрольній групі розподіл за стадіями захворювання такий: у 2 (3%) хворих — II стадія НБ, у 20 (26%) — III та у 54 (71%) — IV (див. табл. 1).

При ПМНБ в основній групі у більшості хворих реєстрували ураження кісткового мозку, у 19 (56%) — із поєднаним ураженням кісток скелета.

Усі пацієнти з НБ були обстежені до початку лікування і отримували терапію у повному обсязі згідно з клінічним протоколом лікування НБ у дітей залежно від групи ризику.

Забір матеріалу для верифікації діагнозу проводили шляхом УЗ-контрольованої пункційної чи трепан-біопсії, відкритої біопсії пухлини в умовах операційної.

Верифікацію діагнозу проводили за допомогою гістологічного, імуногістологічного, молекулярно-генетичних методів дослідження (real-time ПЛР). За допомогою FISH (fluorescent-in-situ hybridisation) встановлювали наявність генетичних аномалій.

Оперативне втручання проводили не пізніше 2–2,5 тиж після закінчення неоад'ювантної поліхіміотерпії, після нормалізації показників крові та при задовільному загальному соматичному стані дитини, у термін, визначений клінічним протоколом.

В основній групі загалом виконано: 32 лапаротомії з видаленням пухлини заочеревинного простору, з яких 6 доповнені лімфодисекцією та 14 — регіонарною лімфаденектомією; 10 торакотомій із видаленням пухлини заднього середостіння, з яких у одного хворого проведено комбіновану операцію з видаленням пухлини заднього середостіння з атиповою резекцією верхньочасткового сегмента правої легені; 5 радикальних нефрадреналектомій; 24 адреналектомії; 5 операцій з видаленням НБ інших локалізацій; 6 операцій з видаленням локального рецидиву пухлини та 2 — з видаленням повторного рецидиву НБ.

Середня тривалість операції становила 125±15 хв; об'єм крововтрати — 85±20 мл.

У ранній післяопераційний період у 1 хворого в основній групі після видалення пухлини заочеревинного простору проведено екстрену релапаротомію у зв'язку з прогресуючою лімфореєю та гіпопротеїнемією. У 3 (4%) хворих у післяопераційному періоді за допомогою клініко-лабораторних методів встановлено діагноз реактивного панкреатиту, який було проліковано в усіх випадках консервативно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні ретроспективного аналізу результатів лікування в основній групі виявлено, що локальний рецидив первинної пухлини виник у 8 (11%) хворих після хірургічного лікування, із них: у 3 хворих із ПМНБ, у 4 — з III стадією захворювання, у 1 — з II. У всіх хворих із рецидивом морфологічно встановлено діагноз НБ. Найбільшу кількість рецидивів хвороби спостерігали у пацієнтів із III стадією пухлинного процесу, що становили майже 50% всіх хворих із рецидивом НБ.

В основній групі, за даними статистичного відділу, за звітний період всього померли 13 (17%) хворих із ПМНБ. В контрольній групі померли 39 хворих, з яких: у 6 встановлено III стадію захворювання, у 33 — ПМНБ.

Як свідчать дані рис. 2, найбільша медіана виживаності у хворих основної групи — 48 міс, у контрольній групі — 24 міс.

Розрахунок показників виживаності виконано з використанням програмного пакета «Statistica 6.1», методом розрахунку таблиць «часу життя».

За даними рис. 3, найвищий показник 4-річної виживаності спостерігаєть-

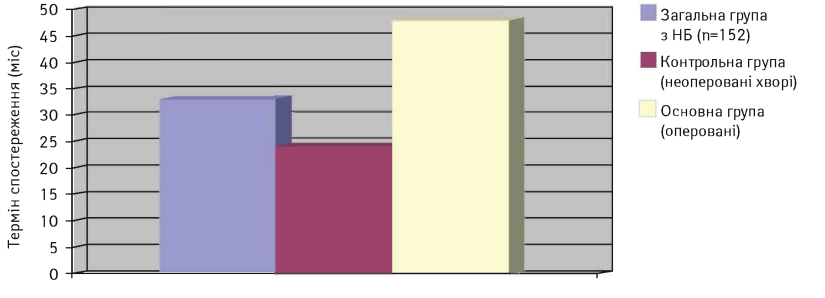

Рис. 2. Медіана виживаності хворих на НБ (p=0,00011)

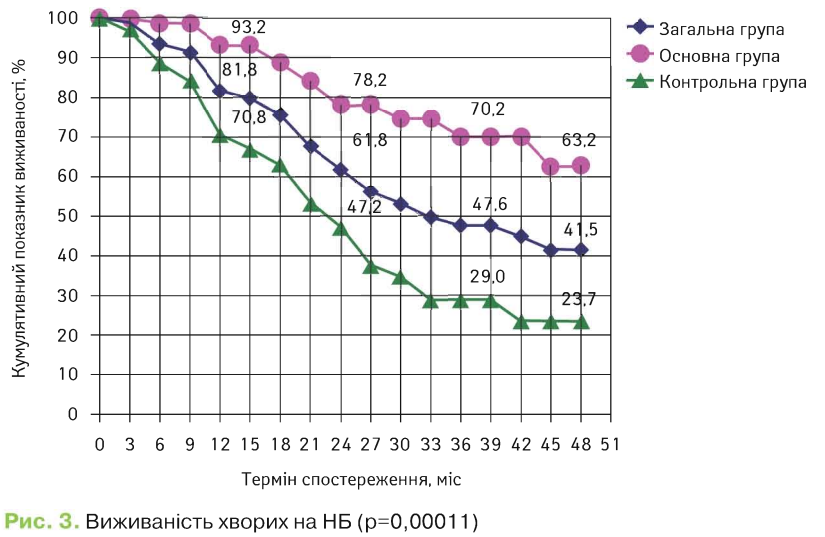

Рис. 3. Виживаність хворих на НБ (p=0,00011)

ся в основній групі — 63,2%, найнижчий у контрольній — 23,7%.

При проведенні порівняння медіани виживаності в різних групах хворих найвищий показник відзначено серед оперованих та неоперованих хворих із локальною НБ — >5 років, в оперованих пацієнтів із ПМНБ — 34 міс, неоперованих із ПМНБ — 20 міс.

Як видно з табл. 2, при аналізі основної та контрольної груп хворих найвища 3-річна виживаність виявлена в оперованих хворих із локальною та локально-поширеною НБ — 100% та 43,2% — в оперованих хворих із ПМНБ.

Таблиця 2. Виживаність різних груп хворих на НБ

Термін спостереження, міс	Виживаність, %			
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
12	100	78,8	86,4	67,5
24	100	71,3	58,4	38,8
36	100	60,4	43,2	19,1

Група 1 – оперовані хворі з локальною НБ. Група 2 – неоперовані хворі з локальною НБ. Група 3 – оперовані хворі з ПМНБ. Група 4 – неоперовані хворі з ПМНБ.

ВИСНОВКИ

Хірургічне втручання є важливим етапом лікування НБ у дітей. У випадку локальних пухлин, хворих з якими стратифіковано в групу спостереження, хірургічне лікування є єдиним етапом терапії, після якого проводиться диспансерне спостереження таких пацієнтів.

При локальних та місцево-розповсюджених пухлинах групи стандартного ризику хірургічне лікування достовірно покращує виживаність таких пацієнтів.

У найбільш важкій категорії пацієнтів із ПМНБ — у групі високого ризику, за даними дослідження результатів комплексного лікування дітей з НБ у клініці, виживаність хворих статистично не відрізняється від цього показника у пацієнтів без хірургічного лікування (вірогідність відмінності показників у порівнюваних групах методом log-rank: p=0,01513).

Вважаємо за необхідне виважене прийняття рішення про вибір часу та обсягу оперативного лікування без агресивного хірургічного втручання з індивідуальним підходом до кожного пацієнта.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. London W.B., Castel V., Monclair T. et al. (2011) Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. J. Clin. Oncol., 29 (24): 3286–92.

2. Simon T., Berthold F., Borkhardt A. et al. (2011) Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. Pediatr. Blood Cancer, 56 (4): 578–83.

3. Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B. et al. (2000) Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. J. Clin. Oncol., 18 (1): 18–26.

4. Schmidt M.L., Lukens J.N., Seeger R.C. et al. (2000) Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. J. Clin. Oncol., 18 (6): 1260–8.

5. Modak S., Kushner B.H., LaQuaglia M.P. et al. (2009) Management and outcome of stage 3 neuroblastoma. Eur. J. Cancer, 45 (1): 90–8.

6. George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C. et al. (2006) High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. J. Clin. Oncol., 24 (18): 2891–6.

7. Ikeda H., Iehara T., Tsuchida Y. et al. (2002) Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. Br. J. Cancer, 86 (7): 1110–6, .

8. La Quaglia M.P. et al. (2001) Surgical management of neuroblastoma. Semin. Pediatr. Surg. Aug; 10(3): 132-9.

Результаты хирургического лечения детей с нейробластомой (опыт отделения)

Г.И. Климнюк, А.Й. Ижовский, С.В. Павлик, Э.В. Шайда, О.В. Белоконь, М.А. Стежка, О.А. Ожиганов, В.М. Нечваль, О.О. Дениско, О.В. Сумкина

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Нейробластома (НБ) — это злокачественная опухоль симпатической нервной системы эмбрионального происхождения, является одним из наиболее распространенных солидных образований у детей и занимает третье место в структуре детской онкологической заболеваемости. За период с 2008 по 2013 г. в научно-исследовательском отделении детской онкологии Национального института рака в целом получали лечение 152 пациентов с НБ, из них оперативное лечение выполнено 76 больным. При проведении ретроспективного анализа результатов лечения отмечено, что локальный рецидив первичной опухоли возник у 8 (11%) больных после хирургического лечения, из них: у 3 больных с первично-метастатической НБ, у 4 — с III стадией заболевания, а у 1 — со II стадией. Таким образом, хирургическое лечение больных НБ является важным этапом в комплексной терапии и требует дальнейшего изучения с учетом биологических особенностей опухоли и индивидуализации лечения с определением времени и объема оперативного вмешательства.

Ключевые слова: нейробластома, результаты хирургического лечения.

Results of surgical treatment of children with neuroblastoma (experience of department)

G.I. Klymnyuk, O.J. Izhovsky, S.V. Pavlik, E.V. Shaida, O.V. Belokon, M.O. Stezhka, O.A. Ozhyganov, V.M. Nechval, O.O. Denysko, O.V. Sumkina

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Neuroblastoma (NB) — a malignant tumor of the sympathetic nervous system of embryonic origin, is one of the most common solid tumor in children and is third place in the structure of children's oncological morbidity. During the period from 2008 to 2013 in the research department of pediatric oncology generally treated 152 patients with NB, including surgical treatment of 76 patients. A retrospective analysis of treatment outcomes, local recurrence of the primary tumor arose in 8 (11%) of patients after surgical treatment, of which: 3 patients with primary-metastatic NB, a 4 patients — with III-stage disease and in 1 case — II stage. So, surgical treatment of patients with NB is an important step in treatment and requires further study considering biological features of the tumor and the holding of individualization of treatment with the definition of time and the extent of surgical treatment.

Key words: neuroblastoma, the results of surgical treatment.