



Горохова Е.В.✉, Качанов Д.Ю., Меришавян О.Б., Хомякова С.П., Щербаков А.П., Терещенко Г.В., Варфоломеева С.Р., Шаманская Т.В.

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Нейробластома с интраканальным распространением: диагностика, клиническая характеристика, терапия и исход заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 20.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: helen-gorokhova@yandex.ru

Резюме

Введение. Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. Паравертебральная локализация НБ предопределяет распространение опухоли в позвоночный канал с появлением неврологической симптоматики как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде.

Цель. Изучить особенности течения НБ с интраканальным распространением (ИКР) у детей.

Материалы и методы. В анализ включен 61 пациент с диагнозом НБ с ИКР за период с 01.2012 по 12.2019 г. (82 мес.). Обследование проведено в рамках протокола для нейрогенных опухолей (с выполнением МРТ спинного мозга с контрастным усилением). Анализ неврологической картины проводился с использованием шкал ASIA, CTCAE и FLACC с оценкой неврологических нарушений в дебюте заболевания, на этапах терапии и при катамнестическом наблюдении. Терапия НБ проводилась по модифицированному протоколу GPOH NB 2004.

Результаты. Дети с ИКР НБ имели медиану возраста 8,1 мес. (0,4–104,2 мес.) на момент постановки диагноза, соотношение по полу 1 : 1 (29/32). Первичная опухоль локализовалась в заднем средостении или забрюшинно внеоргано, большинство со 2-й и 3-й стадиями по INSS (38/61 (63%)); реже встречались 4-я стадия – у 16/61 (26%) и 4S – у 6/61 (10%). Преобладали пациенты группы низкого риска – 41 (67,2%). Инициально у 45/61 (74%) выявлены симптомы ИКР НБ, у 16/61 (26%) – бессимптомная форма ИКР. Неврологические симптомы представлены в виде двигательного дефицита 23/45 (51%), корешковых расстройств – 3/45 (6,7%), дисфункций тазовых органов – 3/45 (6,7%) и комбинированных нарушений – 16/45 (35,6%). ПХТ по протоколу GPOH NB 2004 для группы низкого риска – у 27/61 (44,2%), для группы промежуточного риска – у 14/61 (23%), для группы высокого риска – 6/61 (9,8%). Нейрохирургическое лечение проведено у 11/61 (18%) пациентов, из них 9/11 – с симптомами эпидуральной компрессии (ЭК), а у 2/11 – при бессимптомном течении ЭК. Живы 55/61 (90,2%) пациентов, из них 40/61 – живы без рецидива. Погибли 6/61 (9,8 %) пациентов. Трехлетняя ОВ составила 89,7±4,0%, а БСВ – 65,2±6,1%. Медиана наблюдения составила 73 мес. (95% ДИ (62,4; 93,4)).



Заключение. НБ с ИКР является редкой и сложной патологией, требующей стандартизации методов диагностики и лечения с привлечением неврологов, онкологов и педиатров с целью повышения выживаемости и минимизации риска развития отдаленных последствий.

Ключевые слова: нейробластома, эпидуральная компрессия, интраканальное распространение, отдаленные последствия

Gorokhova E., Kachanov D., Merishavyan O., Khomyakova S., Shcherbakov A., Tereshchenko G., Varfolomeeva S., Shamanskaya T.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Neuroblastoma with Spinal Canal Invasion: Diagnostics, Clinical Characteristics, Therapy and Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: helen-gorokhova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood. The paravertebral localization of NB determines the invasion of the tumor into the spinal canal with the appearance of neurological symptoms both at the onset of the disease and during follow-up.

Purpose. To study the characteristics of NB with spinal canal invasion (SCI) in children.

Materials and methods. 61 patients with NB and SCI diagnosed during the period 01.2012 – 12.2019 (82 months) were included in the analysis. The initial work-up was carried out as part of the protocol for neurogenic tumors (spinal cord MRI with contrast agent was performed). The neurological status was evaluated using the ASIA, CTCAE and FLACC scales with the assessment of neurological symptoms at the onset of the disease, during therapy and follow-up. Patients were treated per the modified GPOH NB 2004 protocol.

Results. Children with NB and SCI had a median age of 8.1 months (range 0.4–104.2 months) at the time of diagnosis, a sex ratio was 1:1 (29/32). The primary tumor was localized in the posterior mediastinum or retroperitoneal space. Most patients had stage 2 and 3 according to INSS (38/61, 63%); stage 4 (16/61, 26%) and 4S (6/61, 10%) were less common. Patients of the low-risk group prevailed (41, 67,2%). Initially, 45/61 (74%) patients had symptoms of SCI by NB, 16/61 (26%) had an asymptomatic form of SCI. Neurological symptoms are presented by motor deficits 23/45 (51%), radicular disorders 3/45 (6,7%), pelvic organ dysfunctions 3/45 (6,7%) and combined disorders 16/45 (35,6%). Chemotherapy (CT) was performed according to the GPOH NB 2004 protocol for the low-risk group in 27/61 (44,2%), for the intermediate-risk group in 14/61 (23%), for the high-risk group in 6/61 (9,8%). Neurosurgical treatment was performed in 11/61 (18%), among them 9/11 with symptoms of SCI, and in 2/11 with asymptomatic SCI. 55/61

(90,2%) patients are alive, of which 40/61 patients are alive without relapse. 6/61 (9,8%) patients died. The three-year OS was $89,7 \pm 4,0\%$, and the three-year EFS was $65,2 \pm 6,1\%$. The median follow-up was 73 months, 95% CI (62,4; 93,4).

Conclusions. NB with SCI is a rare and complex problem that requires standardization of diagnostic and treatment methods with the involvement of neurologists, pediatric oncologists and pediatricians in order to increase survival, while minimizing the risk of long-term consequences.

Keywords: neuroblastoma, epidural compression, spinal canal invasion, long-term consequences

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома встречается в детской популяции достаточно часто, это самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. На ее долю приходится 8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей [1]. Формирование опухоли из клеток-предшественников симпатической нервной системы предопределяет, с одной стороны, типичное расположение первичной опухоли, включающее забрюшинное пространство, надпочечники, заднее средостение, с другой – характерную паравертебральную локализацию опухоли [2]. Последняя, в свою очередь, обуславливает возможность распространения опухоли через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал и, как следствие, развитие эпидуральной компрессии (ЭК) у части пациентов, которая может протекать бессимптомно либо с клиникой периферического (вялого) паралича нижних конечностей в сочетании с нарушением функций тазовых органов. Частота интраканального распространения (ИКР) у пациентов с НБ в разных исследованиях варьирует от 4,7 до 5,2 [3].

Клинические проявления, связанные с ИКР НБ, довольно разнообразны, чаще всего возникают двигательные нарушения (парезы и/или параличи), расстройство функции тазовых органов и болевой синдром. В настоящее время стандартов оценки неврологического статуса у пациентов с ИКР НБ нет, в ряде случаев это приводит к поздней диагностике жизнеугрожающего состояния (ЖУС) в онкопедиатрии и к сложностям в выборе терапевтических подходов к данной патологии.

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

В настоящей статье представлено описание 61 клинического случая НБ с ИКР у пациентов, проходивших обследование и лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включен 61 пациент с НБ с интраканальным распространением опухоли. Все пациенты были на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес.). Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями постановки диагноза [4]. Стадирование проводилось согласно классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System), стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись



по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004 [5]. Всем пациентам проводилось диагностическое обследование в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей и дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени компрессии спинного мозга опухолью. В данной работе проводилась оценка клинической симптоматики в дебюте заболевания и на момент постановки диагноза НБ, а также оценка неврологического статуса при катамнестическом наблюдении. Все дети с НБ были осмотрены неврологом при поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на этапах динамического наблюдения. Оценка двигательных нарушений проводилась согласно 5-балльной шкале парезов и параличей, где 0 баллов соответствует полному отсутствию сокращений в пораженной конечности, 5 баллов – нормальной силе в конечности [6]. У части пациентов – 15/61 (позднее 2016 г.) – обследование проводилось с использованием международных шкал ASIA, CTCAE и FLACC.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с ИКР НБ имели медиану возраста 8,1 мес. (разброс от 0,4 до 104,2 мес.). Соотношение по полу М : Д составило 1 : 1 (29/32). Первичная локализация опухоли была преимущественно в заднем средостении (27/61 (44,3%)) или забрюшинно внеорганно (23/61 (37,7%)) с преобладанием локальных стадий заболевания: 2-я стадия по INSS – у 20/61 (33%), 3-я стадия – у 18/61 (30%); а 4-я стадия – у 16/61 (26%) и 4S –

Характеристика пациентов с ИКР НБ
Characteristics of patients with spinal canal invasion (SCI) of NB

НБ с ИКР	n=61	Абс. число (%)
Распределение по полу	М : Д	1 : 1 (29/32)
Возраст (мес.)	0–2,9 3,0–5,9 6,0–11,9 >12,0	12 (19,7%) 13 (21,3%) 18 (29,5%) 18 (29,5%)
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ	8,16 (разброс 0,5–104,3 мес.)	
Локализация первичной опухоли	Область шеи Заднее средостение Забрюшинно внеорганно Область надпочечников Малый таз Более одной локализации	0 27 (44,3%) 23 (37,7%) 0 6 (9,8%) 5 (8,2%)
Стадия по INSS	1 2 3 4S 4	1 (1%) 20 (33%) 18 (30%) 6 (10%) 16 (26%)
Статус гена MYCN	Амплификация выявлена Амплификация не выявлена Gain Статус неизвестен	0 59 (96,7%) 2 (3,3%) 0
Группа риска в рамках протокола NB-2004	Группа наблюдения Группа промежуточного риска Группа высокого риска	41 (67,2%) 14 (23%) 6 (9,8%)

у 6/61 (10%) встречались реже; с благоприятными молекулярно-генетическими характеристиками опухоли, стратифицируемыми по программе NB-2004 в группу наблюдения – 41 (67,2%), 14 (23%) – в группу промежуточного риска и 6 (9,8%) – в группу высокого риска. Общие характеристики пациентов с ИКР НБ представлены в таблице.

Инициально у 45/61 (74%) пациентов были выявлены симптомы ИКР НБ, у 16/61 (26%) – бессимптомная форма НБ с ИКР. Неврологические симптомы в виде двигательного дефицита отмечались у 23/45 (51%) пациентов, корешковых расстройств – у 3/45 (6,7%), дисфункций тазовых органов – 3/45 (6,7%) и комбинированных нарушений – у 16/45 (35,6%). Медиана времени от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составила 50 дней (8–253). Бессимптомное начало ИКР НБ было представлено пальпируемым с рождения образованием поясничной области у 5/16 (31,3%) пациентов, у 5/16 (31,3%) – в связи с фебрильной лихорадкой было выявлено образование заднего средостения, у 4/16 (25,1%) – при плановом УЗИ обнаружено образование забрюшинного пространства, а у 2/16 (12,3%) – обследование по поводу лейкоцитурии выявило НБ с ИКР. Медиана времени при бессимптомном течении НБ с ИКР от момента первичного осмотра врача до постановки диагноза составила также 50 дней (13–174). Характеристика неврологических нарушений и диагностический интервал в зависимости от наличия/отсутствия инициальных симптомов представлены на рис. 1.

План обследования и лечения в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, группы риска, а также наличия/отсутствия неврологической симптоматики обсуждался междисциплинарным консилиумом детских онкологов, детских хирургов и нейрохирургов, рентгенологов и неврологов.

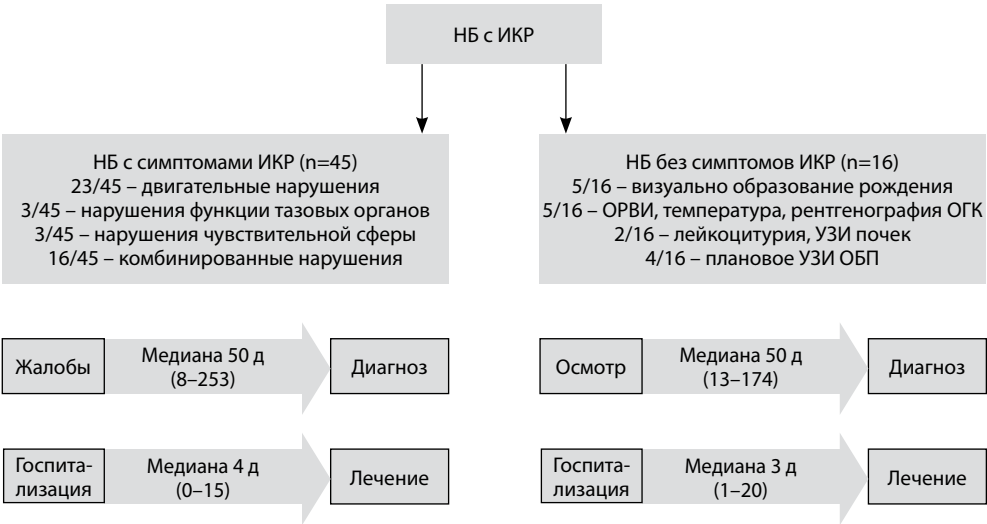


Рис. 1. Неврологические нарушения и диагностический интервал у пациентов с симптоматическим дебютом и при бессимптомной форме у пациентов с ИКР НБ
Fig. 1. Neurological disorders and diagnostic interval in patients with symptomatic onset and asymptomatic form in patients with SCl of NB

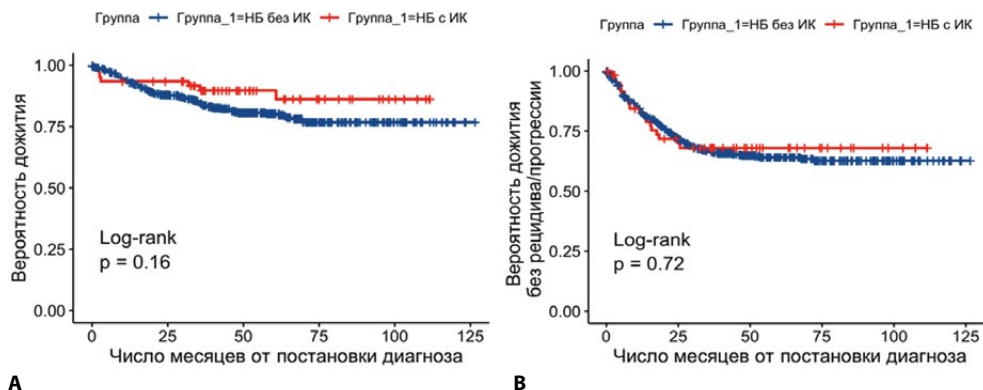


Рис. 2. Общая трехлетняя выживаемость (А) и бессобытийная трехлетняя выживаемость (В) пациентов с ИКР НБ и без ИКР НБ
Fig. 2. Overall (OS) three-year survival rate (A) and eventless (EFS) three-year survival (B) of patients with SCl of NB and without SCl of NB

Таким образом, химиотерапевтическое лечение не получили 14/61 (23%) детей из группы наблюдения, полихимиотерапия в рамках протокола NB-2004 для группы низкого риска проведена у 27/61 (44,2%) пациентов, для группы промежуточного риска – у 14/61 (23%), для группы высокого риска – 6/61 (9,8%). Нейрохирургическое лечение проведено у 11/61 (18%) детей, из них 9/11 с симптомами ЭК (где причиной операции была первичная неврологическая симптоматика – у 7/9 (77,7%), а у 2/9 (22,3%) – ухудшение неврологической симптоматики), а у 2/11 – при бессимптомном течении ЭК. Живы 55/61 (90,2%) пациентов, из них 40/61 – живы без рецидива, 15/61 – после развития рецидива или прогрессии. Погибли 6/61 (9,8%) пациента: в 2/61 случая (пациенты группы высокого риска) причиной смерти была прогрессия основного заболевания, в 1/61 случая – инфаркт миокарда, ОН, в 2/61 случая – септические осложнения на фоне ПХТ и в 1/61 случая смерть зафиксирована в ранний послеоперационный период после хирургического вмешательства.

Трехлетняя общая выживаемость пациентов с ИКР НБ составила $89,7 \pm 4,0\%$, а трехлетняя БСВ была равна $65,2 \pm 6,1\%$. Медиана наблюдения составила 73 мес. (95% ДИ (62,4; 93,4)).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости ИКР НБ составляет от 5–10% [6], в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева этот показатель составил 8,3% [8]. Как правило, это дети раннего возраста (медиана возраста 8 мес.) с благоприятными морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Клинически НБ с ИКР в 60–70% случаев [3, 7] протекает с неврологическими симптомами (двигательный дефицит, нарушения функции тазовых органов, дисфункция в чувствительной сфере), в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – 73,8% [8, 9]. Основным лечебным методом ЭК при НБ является полихимиотерапия, однако часть детей получают нейрохирургическое вмешательство (строго по показаниям). В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева этот показатель

составил 11/61 (18%). Ведение пациента с НБ и ЭК является мультидисциплинарной задачей, требующей стандартизации методов диагностики и лечения с привлечением неврологов, онкологов и педиатров с целью оптимизации терапии, повышения выживаемости и минимизации риска развития отдаленных последствий и инвалидности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheung N.K., Dyer M.A. (2013) Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, vol. 13 (6), pp. 397–411.
2. Martik M., Bronner M. (2017) Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest. *Trends Genet*, vol. 33 (10), pp. 715–727. doi: 10.1016/j.tig.2017.07.015.
3. Simon T., Niemann C. A., Hero B. et al. (2012) Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol*, vol. 54 (4), pp. 347–352.
4. Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castelberry R. et al. (1993) Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, vol. 11 (8), pp. 1466–1467.
5. NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
6. Sorrentino S., Ash S., Haupt R. et al. (2022) Presenting features of neuroblastoma with spinal canal invasion. A prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Europe – Neuroblastoma (SIOPEN). *Front Pediatr*, vol. 10, pp. 1023498.
7. De Bernardi B., Balwierz W., Bejant J. et al. (2005) Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett.*, vol. 228 (1–2), pp. 283–299.
8. Gorokhova E.V., Kachanov D.Yu., Merishavyan O.B. et al. (2020) Epidural compression in infants less than 6 months of life with neuroblastoma: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, vol. 19 (4), pp. 46–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56>
9. Malevich O.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. et al. (2014) Epidural compression caused with congenital neuroblastoma (clinical case report). *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*, no 4, pp. 71–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-4-71-77>