

Anna Wojtyłko

**WCZESNA KONTROLA TK POŁA OPERACYJNEGO
JAKO PRÓBA OBIEKTYWIZACJI OCENY DOSZCZĘTNOŚCI
OPERACJI GTR (GROSS TOTAL RESECTION)
U DZIECI LECZONYCH Z POWODU NEUROBLASTOMA**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jan Godziński
Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Kołtowska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

WROCLAW, 2023

Radość jest najprostszą formą wdzięczności.

(Karl Barth)

Pracę tę dedykuję mojej córce Mili,
która pokonała NBL

Spis treści

Podziękowania	6
Wykaz skrótów i pojęć stosowanych w pracy	7
Streszczenie	9
Summary	12
1. Wstęp	15
1.1. Występowanie.....	15
1.2. Embriologia	16
1.3. Umiejscowienie guza	16
1.4. Rys historyczny.....	17
1.5. Etiologia.....	19
1.6. Obraz kliniczny.....	20
1.7. Rozpoznanie nowotworu i badania diagnostyczne	21
1.8. Diagnostyka obrazowa NBL.....	22
1.8.1. Ultrasonografia oraz RTG	23
1.8.2. Badania wielopłaszczyznowe	24
1.8.3. Tomografia komputerowa	24
1.8.4. Rezonans magnetyczny	26
1.8.5. Badania izotopowe.....	27
1.9. Badanie histopatologiczne guza.....	27
1.10. Genetyka molekularna i cytogenetyka guza	29
1.11. Stopnie zaawansowania choroby i określenie grupy ryzyka	32
1.12. Obrazowanie a IDRf	37
1.13. Stratyfikacja grup ryzyka.....	39
1.14. Leczenie	41
1.15. Leczenie chirurgiczne	44
1.15.1. Biopsja guza.....	44

1.15.2. Resekcja guza	46
1.16. Dostępły operacyjne, techniki chirurgiczne.....	48
1.16.1. Dostępły chirurgiczne	48
1.16.2. Zabieg Tsuchidy	49
1.16.3. Guzy jedno- i dwujamowe.....	50
1.16.4. Guzy klepsydrowate	52
1.16.5. Techniki małoinwazyjne w leczeniu NBL	52
1.17. Przygotowanie i znieczulenie pacjenta do zabiegu.....	54
1.18. Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne	57
1.19. Rokowanie	61
2. Założenia i cele pracy.....	63
2.1. Założenia pracy.....	63
2.2. Cel pracy	65
3. Materiał i metody	66
3.1. Materiał badawczy	66
3.2. Metodyka badań.....	69
3.3. Metody statystyczne	69
4. Wyniki	70
4.1. Charakterystyka grupy	70
4.1.1. Opis grupy	70
4.1.2. Płeć	71
4.1.3. Wiek.....	71
4.1.4. Lokalizacja guza pierwotnego	72
4.1.5. Stadium zaawansowania guza	73
4.1.6. Rozpoznanie histopatologiczne	74
4.2. Wyniki	75
4.2.1. Wyniki kontroli tomograficznej	75
4.2.2. Doszczętność resekcji	76
4.2.3. Przykłady badań obrazowych	76
4.2.4. Objętość guza przed i po resekcji	87
4.2.5. Doszczętność resekcji a wiek dziecka oraz doba, w której wykonano WTK (wczesną kontrolę tomograficzną).....	89
4.2.6. Doszczętność resekcji a rozpoznanie histopatologiczne	89

4.2.7. Doszczętność resekcji a stadium zaawansowania guza.....	90
4.2.8. Doszczętność resekcji a lokalizacja ogniska pierwotnego	91
4.2.9. Doszczętność resekcji a IDRF	92
4.3. Wyniki resekcji odległe / Przeżycie.....	93
4.3.1. Obserwacja a przeżycie	93
4.3.2. Przeżycia a doszczętność resekcji.....	94
5. Omówienie wyników i dyskusja	97
6. Podsumowanie	112
7. Wnioski	115
Aneks: Referencje, formularz świadomej zgody	116
Wykaz rycin	118
Wykaz tabel.....	121
Bibliografia.....	122

Podziękowania

Pragnę podziękować mojej cudownej Rodzinie, bez której wsparcia ta praca by nie powstała, oraz Promotorowi za ogromne zaufanie, cierpliwość oraz bezcenne sugestie.

Wykaz skrótów i pojęć stosowanych w pracy

CCSG	grupa badawcza nowotworów dziecięcych (Children Cancer Study Group)
CILP	skumulowana częstość występowania nawrotów miejscowych (cumulative incidence of local progression)
COG	Dziecięca Grupa Onkologiczna (Children Oncology Group)
CR	całkowita remisja (complete remission)
CUSA	nóż ultradźwiękowy (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator)
EFS	przeżycie wolne od objawów (event free survival)
GN	ganglioneuroma
GNBL	ganglioneuroblastoma
GPOH	Niemieckie Towarzystwo Onkologii I Hematologii Dziecięcej (Gesellschaft fuer Paediatrische Onkologie und Haematologie)
GTR	subtotalna, niemal całkowita resekcja (gross total resection)
HVA	kwas homowanilinowy (homovanillic acid)
IDRF	radiologiczne czynniki ryzyka powikłań operacyjnych (Image-Defined Risk Factors)
iEBL	śródoperacyjna szacowana utrata krwi (intraoperative estimated blood loss)
INFORM	Indywidualne Leczenie nawrotów nowotworów złośliwych w dzieciństwie (Individualized Therapy FOOr Relapsed Malignancies in Childhood)
INPC	Międzynarodowa Klasyfikacja Patologiczna Neuroblastoma (International Neuroblastoma Pathology Classification)
INRGSS	System Klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Oceny Ryzyka w Neuroblastoma (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

INSRF	Międzynarodowy formularz raportu operacji neuroblastoma (International Neuroblastoma Surgical Report Form)
INSS	Międzynarodowy System Klasyfikacji Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma (International Neuroblastoma Staging System)
IPSO	Międzynarodowe Towarzystwo Dziecięcej Chirurgii Onkologicznej (International Society of Paediatric Surgical Oncology)
MR	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
NBL	zarodkowy nerwiak współczulny (neuroblastoma)
NCA	liczbowe abberacje chromosomowe (numerical chromosomal aberrations)
N-CGR	niemal całkowita resekcja (near complete gross resection)
NSE	neurospecyficzna enolaza (neuron specific enolase)
NSS	operacja oszczędzająca nerkę (Nephron sparing surgery)
OS	całkowite przeżycie (overall survival)
PNT	obwodowe guzy neuroblastyczne (peripheral neuroblastic tumours)
PR	progresja choroby (progression)
SCA	strukturalne abberacje chromosomowe (structural chromosomal aberrations)
SIOPEN	Europejskie Towarzystwo Onkologii Dziecięcej dla Neuroblastoma
TK	tomografia komputerowa (Dual source CT – dwóch źródeł / Multi Detector CT – wielorzędowa)
UICC	Międzynarodowa Unia Badań nad Rakiem (Union for International Cancer Control)
VMA	kwas wanilomigdałowy (vanillylmandelic acid)
WKT	wczesna kontrola tomograficzna

Streszczenie

Wstęp

Nerwiak zarodkowy współczulny (NBL) jest jednym z najczęściej występujących pozaczaskowych guzów litych u dzieci (7–10%), ze szczytem zachorowań do 5. roku życia. NBL wywodzi się z embrionalnej linii autonomicznej współczulnej w grzebieniu nerwowym.

Leczenie chirurgiczne zaawansowanych postaci NBL, zwłaszcza z obecnością IDRF, stwarza istotne trudności. Rekomendowanym postępowaniem w przypadku guzów stadium III, IV IDRF(+) jest resekcja powyżej 90% masy guza w procedurze Gross Total Resection (GTR), co znacząco poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów. Po zabiegu GTR u dzieci z NBL wielkie znaczenie ma dokładna ocena masy resztkowej guza. Dokładność tej oceny determinuje pooperacyjny schemat postępowania terapeutycznego. Aktualnie brak jest jednolitych wytycznych kontroli doszczętności resekcji NBL po zabiegu GTR (wybór metody obrazowania pooperacyjnego TK lub MRI oraz ściśle wyznaczony termin kontroli w okresie pooperacyjnym).

Cel

Celem pracy była ocena przydatności Wczesnej Kontroli Tomograficznej (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) oraz przydatności wybranej metody obliczania masy resztkowej guza do obiektywizacji oceny doszczętności operacji GTR u dzieci leczonych z powodu NBL. Celem projektu badawczego była także prospektywna próba prognozowania skuteczności wpływu WKT na bardziej precyzyjną alokację pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej.

Material i metody

Do badania włączono 61 dzieci z rozpoznaniem NBL. Warunkiem włączenia do badania była obecność przynajmniej jednego radiologicznego czynnika powikłań operacyjnych (IDRF) w obrazowaniu przedoperacyjnym. Byli to pacjenci leczeni chirurgicznie w latach 2017–2022 w Oddziale Chirurgii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu. U wszystkich badanych poziom doszczędności resekcji został subiektywnie oceniony przez chirurga powyżej 90% (**GTR**). Cała grupa badana miała wykonaną WKT pola operacyjnego po zabiegu GTR (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) z wykorzystaniem MDCT (Multidetector CT) z kontrastem Omnipaque 350, po czym porównywano otrzymane wyniki z przedoperacyjnym TK i wyliczano masę resztkową guza po zabiegu.

Wyniki

Wyniki przeanalizowano i poddano analizie statystycznej. Wśród badanych pacjentów było 34 chłopców (56% badanych) oraz 27 dziewczynek (44% badanych), w przedziale wiekowym od 2. miesiąca do 13 lat (M=2 lata; 25Q = 7 miesięcy; 75Q =3 lata). Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego było nadnercze (u 38 dzieci – 62,3% grupy), najrzadszą szyja (1,6%). Najliczniejszą grupę pacjentów stanowiły dzieci z rozpoznaniem NBL w stadiach zaawansowanych (wg INSS): w stadium IV – 28 przypadków (45,9%) oraz stadium III – 17 (27,9%).

Kontrolne badanie TK doszczędności zabiegu GTR wykonano u pacjentów pomiędzy 1. a 7. dobą po zabiegu (włącznie) z medianą M = 6 (5÷7). Dla każdego pacjenta obliczono doszczędność wykonanego zabiegu GTR, która dla całej grupy łącznie wynosiła w grupie: średnia – 5,59, M = 95%, 25Q = 86,5%, 75Q = 97,8%. Przedoperacyjna mediana objętości guzów wynosi M = 26220 mm³ (15730 ÷42350), natomiast mediana objętości pooperacyjnej wynosi M = 1340 mm³ (270÷3700). Doszczędność resekcji na poziomie 95–100% uzyskano u 30 pacjentów (49,2% wszystkich analizowanych). Doszczędność na poziomie 90–94% uzyskano u 9 pacjentów (14,8%). Te grupy badane spełniły kryteria GTR. U 22 dzieci (36,1%) zabieg – pomimo subiektywnej kwalifikacji chirurga do GTR – nie spełnił kryteriów GTR (resekcja poniżej 90%).

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy doszczętnością GTR a wiekiem pacjenta w momencie zabiegu, dobą pooperacyjną, w której wykonano badanie TK, rozpoznaniem histopatologicznym ani też stadium zaawansowania guza.

Wykazano znamiennej zależność pomiędzy doszczętnością GTR a lokalizacją guza pierwotnego. Spośród 38 guzów zlokalizowanych w nadnerczach, 25 (65,8%) osiągnęło maksymalny poziom doszczętności GTR. Statycznie istotne wyższe doszczętności osiągnęto w przypadku guzów z mniejszą liczbą IDRF. Jedynie pacjenci, których resekcja nie spełniła kryteriów GTR, mieli niepowodzenie w leczeniu (progresję choroby lub zgon).

Wnioski

We wnioskach wykazano, że WKT pola operacyjnego pozwala uniknąć – poprzez wyprzedzenie – procesów występujących w łożu pooperacyjnej, obserwowanych zwykle podczas późnej kontroli pooperacyjnej (takich jak: wytwórcze procesy naprawcze, dalsza odpowiedź na chemioterapię i/lub wczesna wznowa procesu nowotworowego) i wpływających niekorzystnie na dokładność obrazowania późnego. Badanie wykazało większy obiektywizm oceny doszczętności GTR w porównaniu z subiektywną bezpośrednią oceną sytuacji pooperacyjnej.

Anomalia wyników WKT wykonana przy użyciu narzędzi analizy obrazów (ITK-SNAP) w znacznym stopniu obiektywizuje ocenę masy resztkowej po GTR, co pozwala na bardziej precyzyjną alokację pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej. To w konsekwencji powinno poprawić wyniki leczenia.

Wybór TK ze wzmocnieniem kontrastowym jako metody obrazowania wydaje się być optymalny i wskazany u pacjentów poddanych wczesnej kontroli doszczętności GTR u dzieci leczonych z powodu NBL, z powodu wysokiej zdolności do identyfikacji resztkowej masy guza jako unaczynionej struktury tkankowej i zdecydowanie mniejszego obciążenia diagnostycznego badanego pacjenta poprzez zastosowanie jedynie krótkotrwałej sedacji.

Słowa kluczowe: Neuroblastoma, leczenie operacyjne GTR, doszczętność GTR, masa resztkowa po GTR NBL, WKT

Summary

Introduction

Neuroblastoma (NBL) is one of the most common extracranial solid tumours in children (7-10%), with a peak incidence by age 5; originating from the embryonic sympathetic autonomic lineage in the neural crest; of particular interest to paediatricians and oncologists. Surgical treatment of advanced forms of NBL, especially with the presence of IDRF, poses significant difficulties; the recommended treatment for stage III, IV IDRF(+) tumours is resection of more than 90% of the tumour mass in a GTR (Gross Total Resection) procedure, which significantly improves the prognosis in this group of patients. It is important to accurately assess the residual mass after GTR NBL surgery, which will determine the postoperative follow-up therapeutic regimen. Currently, there is no uniform guideline for the control of NBL resection completeness after GTR surgery (choice of postoperative CT or MRI imaging modality and strict timing of postoperative follow-up).

Background

The purpose of this study was to evaluate the usefulness of ECT- Early Computed Tomography of tumour bed after GTR (Gross Total resection) of NBL (up to and including post-operative day 7) and the selected method of calculating residual tumour mass to maximize the objectivity of the GTR surgical completion assessment in children treated for NBL, and to prospectively predict the impact of ECT on more precise allocation of patients to the appropriate therapeutic pathway.

Material and Methods

The study included 61 children with a diagnosis of NBL with the presence of at least one image-defined risk factors (IDRF) on preoperative imaging, regardless of tumour location or tumour stage, treated between 2017 and 2022 in the Department of Paediatric Surgery of the T. Marciniak Lower Silesian Specialized Hospital in Wroclaw; in whom the level of resection completeness was subjectively assessed by the surgeon to be above 90% (GTR). These patients underwent post-GTR surgical field CBCT up to and including postoperative day 7 using MDCT (Multidetector CT) with Omnipaque 350 contrast, compared the results with preoperative CT and calculated the residual tumour mass after surgery.

Results

The results were analysed and subjected to statistical analysis. Among the patients studied, there were 34 boys (56% of those studied) and 27 girls (44% of those studied), with an age range of 2 months to 13 years (M=2 years; 25Q= 7 months; 75Q=3 years). The most common location of the primary tumour was the adrenal gland (in 38 children - 62.3% of the group), the rarest was the neck (1.6%). The largest group of patients were children diagnosed with NBL in advanced stages (according to INSS): stage IV- 28 cases (45.9%) and stage III- 17 (27.9%). Follow-up CT scans of GTR procedure completeness were performed on patients between 1 and 7 days after surgery (inclusive) with a median of M=6 (5÷7). For each patient, we calculated completeness of GTR procedure, which for the whole group combined was in group: median- 5.59, M=95%, 25Q=86.5%, 75Q=97.8%. Preoperative tumour volume was median M= 26220mm³ (15730 ÷42350), while postoperative volume was M= 1340mm³ (270÷3700). A resection completeness of 95-100% was achieved in 30 patients (49.2% of all analysed); 90-94% in 9 patients (14.8%), meeting the criteria for GTR, while in 22 children (36.1%) the procedure, despite the surgeon's subjective qualification for GTR, did not meet the criteria for GTR (resection less than 90%). There was no statistically significant correlation between GTR completeness and the patient's age at the time of surgery, the postoperative day on which the CT scan was performed, the histopathological diagnosis, or the stage of the tumour. A significant relationship was demonstrated between GTR completeness and the location of the primary tumour; of the 38 tumours located in the adrenal glands, 25 (65.8%) achieved

maximum GTR completeness. Statistically significant higher completions were achieved in tumours with fewer IDRFs. Only patients whose resection did not meet GTR criteria had treatment failure (disease progression or death).

Conclusions

ECT- Early Computed Tomography of tumour bed after GTR (Gross Total resection) of NBL avoids, by anticipating, the processes occurring in tumour bed usually observed during late postoperative follow-up and adversely affecting the accuracy of late imaging, hence it appears to be an objective assessment of the GTR's completeness showing the real immediate postoperative situation. CT performed with IT tools could greatly objectify the assessment of GTR procedure, which would allow more precise allocation of patients to the appropriate therapeutic pathway and consequently improve patient outcomes. The choice of contrast-enhanced CT as an imaging modality seems optimal and advisable in patients undergoing early control of GTR completeness in paediatric patients treated for NBL because of its high ability to identify residual tumour mass as a vascularized tissue structure and its low burden on the patient by using only short-term sedation.

1. Wstęp

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL) jest jednym z najczęściej występujących pozaczaszkowych guzów litych u dzieci (7–10%) [1], wywodzącym się z embrionalnej linii autonomicznej współczulnej w grzebieniu nerwowym, budzącym szczególne zainteresowanie pediatrów i onkologów. NBL jest nowotworem charakterystycznym dla wczesnego okresu dziecięcego, ze szczytem zachorowań do ukończenia 2. roku życia. Obraz kliniczny tego nowotworu zależy jest od umiejscowienia ogniska pierwotnego oraz stopnia zaawansowania choroby. Duży polimorfizm objawów klinicznych oraz wczesne występowanie przerzutów odległych – często przy niewielkim rozmiarze lub trudnym do wykrycia guzie pierwotnym – implikują duże trudności w ustaleniu rozpoznania i opóźniają rozpoczęcie właściwej terapii. Zazwyczaj (w około 70% przypadków) nerwiak zarodkowy współczulny rozpoznawany jest w fazie rozsianej choroby – stadium 4, z obecnością przerzutów odległych do układu chłonnego, wątroby, płuc, kości lub/i szpiku kostnego [2].

Rokowanie uzależnione jest od wielu czynników, m.in. od wieku dziecka, stopnia zaawansowania klinicznego, obecności przerzutów w węzłach chłonnych, lokalizacji guza i jego możliwości resekcji chirurgicznej oraz histologii. Całkowite 5-letnie przeżycie w przypadkach NBL szacowane jest na około 70% [3–5], ale wyniki leczenia dzieci powyżej 1. roku życia w IV stadium zaawansowanym choroby, pomimo intensyfikacji leczenia multimodalnego, ciągle są niezadowolające (30–50% wyleczeń) [6].

1.1. Występowanie

Nerwiak zarodkowy współczulny stanowi 30–50% wszystkich guzów litych rozpoznawanych u noworodków. 50% guzów występuje do końca drugiego roku życia, a 90% NBL rozpoznaje się przed piątym rokiem życia. Po piątym roku życia NBL występuje rzadziej

[2,7]. Sporadycznie guz ten opisywano u dorosłych. Do rzadkości należy rozpoznawanie NBL prenatalnie metodą ultrasonografii.

W Polsce rejestruje się 60–70 nowych zachorowań rocznie u dzieci do lat 14, tym samym roczna liczba nowych zachorowań wynosi od 6 do 11 na 1 mln dzieci w wieku 0.–15. roku życia [8].

Występowanie NBL u dzieci wykazuje odrębności w zależności od położenia geograficznego, rasy i płci. Zaobserwowano częstsze występowanie guza u chłopców oraz rasy białej [3,8–10].

1.2. Embriologia

NBL należy do grupy obwodowych guzów neuroblastycznych (peripheral neuroblastic tumours – PNTs). Jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z listewki nerwowej, tworzącej część współczulną autonomicznego układu nerwowego, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Pierwotną komórką, z której wywodzi się nowotwór jest neuroblast, który w czwartym tygodniu życia płodowego migruje z listewki nerwowej i w następstwie rozwoju embriologicznego daje początek dojrzałym postaciom komórek tworzących ciała przyzwojowe, rdzeń nadnerczy i obwodowy układ współczulny. Guz rozwija się z komórek progenitorowych układu nerwowego (neuroblastów), które zamiast różnicować się prawidłowo do dojrzałych komórek zwojowych nerwowych lub komórek rdzenia nadnerczy, kontynuują niekontrolowane podziały i wzrastając tworzą guz [3,4].

1.3. Umiejscowienie guza

NBL może rozwijać się z każdego skupiska embrionalnych komórek układu współczulnego, lokalizując się w zwojach neuronalnych obwodowej części tego układu nerwowego, od głowy do odcinka krzyżowego kręgosłupa. Te struktury neuronalne wywodzą się z brzuszno-bocznych komórek grzebienia nerwowego, które migrują z cewy nerwowej na wczesnym etapie embriogenezy. Najczęstsze umiejscowienie ogniska pierwotnego stanowi okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), z tego ok. 40–70% wychodzi się z rdzenia nadnerczy i jego okolicy. Rzadziej guz powstaje ze zwojów przykręgosłupowych jamy

brzuszej, zlokalizowanych w przestrzeni pozaotrzewnowej w okolicy narządu Zuckerkandla (ciałek przyzwojowych współczulnych aortalnych, które są drobnymi skupiskami tkanki neuroendokrynej umiejscowionymi na brzuszno-bocznej powierzchni aorty brzusznej, po obu jej stronach na wysokości odejścia tętnicy kręzkowej dolnej). Rzadsze lokalizacje NBL dotyczą zwojów współczulnych w klatce piersiowej w tylnym śródpiersiu (15%), na szyi (2–5%) i w miednicy (2–5%) [4,8,10,11].

Rozsiew choroby może nastąpić drogą limfatyczną (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) lub krwiopochodną. Typowe lokalizacje przerzutów odległych to szpik kostny, kości, wątroba i skóra. Choroba w niskim stadium (INSS I, II, IV-S) występuje znamienne częściej u niemowląt (poniżej 1. roku) niż u starszych dzieci, natomiast choroba rozsiana występuje u co najmniej 50% pacjentów powyżej 1. roku życia.

1.4. Rys historyczny

Po raz pierwszy w piśmiennictwie, *neuroblastoma* została opisana przez Rudolfa Virchowa w 1864 r., który zbadał występujący u dziecka guz nadnercza morfotycznie odpowiadający cechom NBL i opisał masę wewnątrzbrzuszną jako „glejaka brzuszego” [12]. Wkrótce potem Morgan w 1879 r. wykrył guza łopatki u dziecka (z współistniejącym guzem nadnercza). Kolejni badacze Marchand (1891 r.) oraz Wiesel (1905 r.) zauważyli podobieństwo guzów u dzieci wywodzących się z układu współczulnego i nadnerczy u płodów. Dzięki badaniom Marchanda, po raz pierwszy w 1891 roku, powiązано histopatologicznie nerwiaka płodowego ze zwojami układu współczulnego. Na początku XX wieku NBL został lepiej scharakteryzowany przez Williama Peppera, Roberta Hutchisona i Jamesa Homera. W 1901 roku Pepper opisał serię 6 przypadków guza nadnercza z towarzyszącą hepatomegalią u niemowląt w Filadelfii, współcześnie znaną jako kliniczna postać niedojrzałego zwojaka nadnercza z przerzutami do wątroby (zespół Peppera), natomiast Hutchinson przedstawił 10 pacjentów pediatrycznych w Londynie z guzami nadnercza i przerzutami do układu kostnego (do kości czaszki i oczodołów, z wytrzeszczem gałek ocznych, do kości miednicy i żeber – określanymi jako zespół Hutchinsona). W 1910 r., po analizie publikacji Hutchisona i Peppera, James Homer Wright, patolog z Massachusetts General Hospital, opisał i opublikował serię przypadków dzieci z guzami nadnerczy i rozsiałym zajęciem wątroby i/lub przerzutami do kości. Co prawda Pepper i Hutchinson opisywali te guzy jako mięsaki, jednakże Wright zidentyfikował mikroskopijne „rozety” tkanki guza nadnerczy (które przypominały

tkankę nadnerczy płodu) i doszedł do wniosku, że te guzy nadnerczy były prymitywnego pochodzenia nerwowego i opisał je jako „nerwiakowłókniaki”. We wszystkich materiałach biopsyjnych badanych przez wyżej wymienianych autorów znaleziono komórki układające się w formie wspomnianych rozetek, które zostały zidentyfikowane jako komórki zbliżone histopatologicznie do komórek płodowych nadnerczy. Nazwa *neuroblastoma* została zaproponowana przez Wrighta w 1910 r. ze względu na histologiczne skojarzenie komórek guza z embrionalnymi komórkami układu współczulnego (neuroblastami) i zastąpiła dotychczas używaną nazwę *sarcoma* [3,7]. W 1914 roku niemiecki lekarz Karl Herxheimer wykazał, że włókna NBL barwią się dodatkowo na obecność znaczników neuronalnych. Dalszy postęp wiedzy o neuroblastoma dokonał się w 1927 roku, gdy Harvey Cushing i S. Burt Volbach zbadali grupę pacjentów z dojrzewającymi do formy łagodnej guzami NBL i opisali transformację neuroblastoma do ganglioneuroma [7]. Kolejni badacze Everson i Cole w 1966 roku, zauważyli, że ten typ przemiany nowotworu w formę łagodną rzadko obserwowany jest u pacjentów starszych niż 6 miesięcy [11]. Fenotyp neuroblastomy 4S (S – specjalny) opisali jako pierwsi D'Angio ze współpracownikami w 1971 roku.

Rola chirurgii w leczeniu neuroblastoma została po raz pierwszy opisana w latach 50. XX wieku, kiedy w 1953 r. Robert E. Gross, wybitny amerykański chirurg, pionier kardiochirurgii dziecięcej, opublikował książkę „The Surgery of Infancy and Childhood”, opisując w niej rozległą resekcję guza nadnerczy i jej kluczową rolę w wyleczeniu pacjenta [13]. Robert E. Gross opisał również przypadki niedoszczętej resekcji NBL, w których – mimo pozostawienia masy resztkowej po zabiegu – leczenie operacyjne poprawiało skuteczność radioterapii adiuwantowej [13], co było początkiem idei subtotalnej resekcji GTR. Amerykański chirurg dziecięcy, pionier chirurgii noworodka, współtwórca programu leczenia chirurgicznego zarośnięcia dróg żółciowych C. Everett Koop powtórzył te obserwacje w swojej pracy z 1955 roku zatytułowanej „Neuroblastoma in Childhood: Survival After Major Surgical Insult to the Tumor”, gdzie zdefiniował ryzyko zabiegu resekcji NBL i opisał rolę leczenia operacyjnego w przypadkach resekcyjnego, nieresekcyjnego i przerzutowego guza [14,15]. Szczególnie warto zwrócić uwagę na rolę klinicystów oraz badaczy chirurgów dziecięcych, którzy lecząc na co dzień dzieci z chorobą onkologiczną znacząco zasłużyli się w postępie procedur diagnostycznych i leczniczych NBL. Tom Monclair, chirurg dziecięcy z Oslo University Hospital, zdefiniował przedoperacyjne cechy NBL jako radiologiczne czynniki ryzyka powikłań operacyjnych (IDRF), czym ułatwił lekarzowi lecącemu podjęcie decyzji, czy pierwotna doszczętna resekcja jest bezpieczna, nie okaleczająca i wykonalna [16]. Zdefiniowanie IDRF stanowiło tym samym podstawę do stworzenia nowej klasyfikacji guzów

NBL opartej na IDRF (INRGSS – International Neuroblastoma Risk Group Staging System) [16,17]. Michael P. La Quaglia, wybitny amerykański chirurg (aktualnie pracujący w Memorial Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku), zbadał wpływ doszczętności resekcji na przeżycie pacjentów z NBL i przedstawił wyższość procedury GTR w stadiach zaawansowanej choroby [18]. Niemiecki chirurg dziecięcy Jorg Fuchs z Uniwersyteckiego Szpitala w Tybindze (wykazujący szczególne zainteresowanie leczeniem chirurgicznym NBL) położył ogromne zasługi w zdefiniowaniu chirurgicznych wytycznych leczenia guza. Wraz z IPSO Fuchs jest współtwórcą międzynarodowego formularza raportu chirurgicznego neuroblastomy (INSRF), ustrukturyzowanego narzędzia sprawozdawczego do dokumentowania wszystkich procedur chirurgicznych neuroblastoma, wpływającego na obiektywizację oceny doszczętności resekcji NBL [19].

1.5. Etiologia

Etiopatogeneza NBL jest nieznana. Co więcej – etiopatogeneza NBL jest kontrowersyjna, ponieważ istnieją różne teorie na temat patogenezy, natomiast żadna z nich nie wyjaśnia w pełni procesu powstawania NBL. Nowotwór ten nie występuje częściej u dzieci z towarzyszącymi wadami rozwojowymi, zespołami niedoborów immunologicznych ani zaburzeniami chromosomalnymi [8]. Wyróżnia się postać dziedziczną i sporadyczną NBL [7,20]. Postać rodzinna NBL występuje w 1–2% i charakteryzuje się autosomalnym dominującym modelem dziedziczenia z niepełną penetracją genów, a gen predysponujący do wystąpienia postaci rodzinnej NBL (HNB1) zlokalizowany jest z dużym prawdopodobieństwem na krótkim ramieniu chromosomu 16 (16p12-p13) [20]. Dotychczas udało się zidentyfikować dwa onkogeny (gen PHOX2B i gen ALK), których mutacje predysponują do rozwoju rodzinnej postaci NBL. NBL uważana jest za nowotwór heterogeniczny, za czym przemawia częstsze występowanie tego guza u bliźniąt [21]. Rozpoznanie chorobowe współwystępujące z NBL opisywane są rzadko, chociaż podkreśla się wspólne podłoże zaburzeń genetycznych oraz migracji neuroblastów. Obserwuje się częstsze występowanie NBL u dzieci z zespołem Beckwith-Wiedemana, nerwiakowłóknokowatością (NF), chorobą Hirschprunga (zaburzenia migracji neuroblastów) czy w zespole ośrodkowej hipowentylacji („kłątwa Ondyny”) [21]. Spotyka się także NBL u dzieci z heterochromią i zespołem Turnera [6]. NBL może występować u dzieci z uszkodzeniem płodu przez hydantoinę, fenobarbital i alkohol [4,8].

1.6. Obraz kliniczny

Spektrum objawów klinicznych NBL jest bardzo szerokie – symptomatologia NBL często jest zmienna i nietypowa (senność, błądź powłok, brak łaknienia, bole brzucha, osłabienie) [21]. NBL upodabnia się obrazem klinicznym do wielu innych jednostek chorobowych, zarówno nowotworowych jak i nienowotworowych. Polimorfizm objawów klinicznych NBL odzwierciedla pierwotną lokalizację guza, zasięg nowotworu oraz występujące zaburzenia metaboliczne jako skutki aktywności hormonalnej guza. Symptomy NBL są często związane nie tylko z występowaniem ogniska pierwotnego choroby, ale przede wszystkim z obecnością i lokalizacją przerzutów nowotworowych, obecnych u około 50% dzieci już w chwili ustalenia rozpoznania [3,8].

Pacjenci we wczesnym stadiach zaawansowania nowotworu z chorobą miejscową zazwyczaj są bezobjawowi. Zauważono, że u ok. 60–70% noworodków z nerwiakiem, zaraz po urodzeniu, nie stwierdza się odchyień od stanu ogólnego [4].

Objawy guza można podzielić na objawy związane z lokalizacją pierwotną:

oczodół (krwiaki okularowe, wytrzeszcz, „oczy szopa pracza”, guz/obrzęć okolicy nadoczołowej, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, zez, krwotoki podsiatkówkowe),

szyja (guz, objaw Hornera),

klatka piersiowa (guz górnej przedniej części klatki piersiowej, duszność, kaszel, stridor, obturacja dróg oddechowych, wysięk w jamach opłucnej, zaburzenia połykania; guzy usytuowane w części tylnej śródpiersia charakteryzują się początkowo brakiem objawów),

jama brzuszna (wymioty, ból brzucha, brak łaknienia, pogorszenie stanu odżywienia),
miednica (zaparcia, zaburzenia mikcji, dysuria, zastój moczu – guz dostępny w badaniu per rectum),

okolica przykręgosłupowa (zlokalizowany ból pleców, zaburzenia chodu, osłabienie, zanik mięśni kończyn dolnych, porażenie kończyn, skolioza, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu) [3,4,8].

Około 70% NBL jest zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej – dominującym objawem są bóle brzucha i/lub macalny guz brzucha [3]. W stadiach zaawansowanych NBL guz może wywoływać zarówno objawy uciskowe w zakresie układu pokarmowego bądź moczowego jak

i neurologiczne, spowodowane uciskiem lub inwazją rdzenia kręgowego czy splotów lędźwiowo-krzyżowych [4,8].

Klinicznie NBL może być związany z wystąpieniem zespołu paraneoplastycznego (zespół objawów chorobowych towarzyszących chorobie nowotworowej, ale nie związanych z samą istotą choroby), do których zaliczamy:

napadowe pocenie, zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatanie serca, nadciśnienie – wywołane nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych,

wodniste biegunki, hipokaliemię, bóle brzucha – spowodowane sekrecją przez komórki guza jelitowego hormonu wazoaktywnego (VIP),

objawy neurologiczne – w przypadku wystąpienia opsoklonii i mioklonii (OMS, zwany też zespołem Kinsbourne'a), czyli zespół ostrej encefalopatii mózdkowej [3].

U pacjentów z syndromem *myoclonus-opsoclonus* stwierdza się ataksję i „pływające” ruchy gałek ocznych. U dzieci w stadium zaawansowanym NBL – z obecnością przerzutów odległych (zespół Hutchinsona) – obserwuje się niemal zawsze bóle kostne, złamania patologiczne (z powodu przerzutów NBL do kości długich i kości miednicy), najczęściej występujące przerzuty do kości czaszki, przedniego dołu czaszkowego powodujące krwiaki okularowe i wytrzeszcz gałek ocznych oraz gorączkę, anemię. Przerzuty do wątroby (dawniej zespół Peppera) prowadzą do hepatomegalii; w przypadku najmłodszych pacjentów powiększenie wątroby jest szczególnie masywne. Przerzuty do tkanki podskórnej i skóry (zespół Smitha) są stosunkowo rzadko spotykane, częściej obserwowane u najmłodszych. Przybierają postać licznych niebolesnych, twardych, niebieskawych guzków różnej wielkości, które mogą pojawić się w każdej okolicy ciała, choć najczęściej umiejscowione są w obrębie grzbietu i są patognomiczne dla nerwiaka zarodkowego współczulnego [8].

Bezobjawowe nerwiaki współczulne zwojowe mogą być okazjonalnie wykrywane wyłącznie za pomocą badań obrazowych, wykonywanych z innych powodów, zarówno w okresie poporodowym, jak i przedporodowym [1,7].

1.7. Rozpoznanie nowotworu i badania diagnostyczne

Diagnostyka NBL obejmuje w pierwszej kolejności szczegółowo zebrany wywiad oraz dokładne badanie kliniczne, na podstawie których stawia się wstępną, najbardziej prawdopodobną diagnozę. W przypadku podejrzenia NBL diagnostykę uzupełnia się o badania laboratoryjne oraz obrazowe (USG, RTG, TK, MR).

W razie konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia nowotworu ze wskazań życiowych, rekomendowane jest zakończenie pełnej diagnostyki w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii [8].

Aktualnie przyjmuje się, że NBL jest guzem hormonalnie czynnym. Wykazano, że u dzieci z nowotworami układu współczulnego dochodzi do zaburzeń w metabolizmie amin katecholowych (wzmoczonej ich syntezy i zaburzeń procesu ich rozkładu), stąd u większości chorych (80–90% pacjentów) stwierdza się zwiększone stężenie metabolitów katecholamin w moczu [4,8]. Z tego powodu w różnicowaniu w kierunku NBL niezwykle istotna diagnostycznie jest ocena stężenia kwasu homowanilinowego (HVA) i kwasu wanilomigdałowego (VMA) oraz dopaminy (*dopaminum*) w dobowej zbiorce moczu. W badaniach przeprowadzonych w licznych ośrodkach hematologii dziecięcej wykazano, że oznaczanie poziomu tych metabolitów jest bardzo istotne zarówno przy ustaleniu rozpoznania i monitorowaniu leczenia, jak też przy prognozie rokowania – wyższy stosunek wartości VMA do HVA jest czynnikiem korzystnym prognostycznie [3]. Zaleca się również wykonanie w próbkach moczu testów paskowych, wykrywających albuminę, glukozę, ciała ketonowe. Dodatkowo należy wykonać badanie poziomu stężenia katecholamin w surowicy oraz morfologię krwi, rozmaz krwi obwodowej, badanie układu krzepnięcia, badania biochemiczne surowicy krwi (próby wątrobowe, ocenę funkcji nerek, stężenie jonów oraz poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH), neurospecyficznej enolazy (NSE) i ferrytyny w surowicy) jako wartości prognostycznych [8]. Pamiętać trzeba, że wzrost poziomu ferrytyny w surowicy krwi nie jest charakterystyczny tylko dla NBL – towarzyszy również innym guzom litym, białaczkom, chłoniakom nieziarnicznym, rakowi sutka, płuc, wątroby. Wysoki poziom ferrytyny w surowicy bardzo często stwierdza się w zaawansowanych postaciach NBL i jest czułym wskaźnikiem aktywności biologicznej guza [8]. W przypadku oznaczania NSE stwierdzono, że w ok. 90% guzów w zaawansowanym stadium wartości NSE przekraczały 100ug/ml, natomiast prawidłowe wartości NSE w postaciach zaawansowanych wskazują na lepsze rokowanie [3,4,8,10,11].

1.8. Diagnostyka obrazowa NBL

Rekomendowana diagnostyka obrazowa u dzieci z NBL jest zależna od ścieżki diagnostycznej, uwarunkowanej wstępną prezentacją kliniczną NBL i potrzebą postawienia rozpoznania [22].

Ścieżka diagnostyki obrazowej w kierunku NBL jest uwarunkowana:

- wiekem dziecka w momencie postawienia rozpoznania NBL (nawet podejrzenia),
- lokalizacją guza,
- występowaniem (lub brakiem) spektrum objawów klinicznych,
- możliwością przerzutowania.

Podejrzenie bądź rozpoznanie NBL wysuwa się na podstawie objawów klinicznych, charakterystycznych cech w obrazowaniu oraz wieku pacjenta. Najczęstszą trudnością w rozpoznawaniu NBL przed uzyskaniem wyników badań biochemicznych (katecholaminy w moczu, markery – NSE oraz wychwyty MIBG) jest różnicowanie zwojaka niedojrzałego w lokalizacji zaotrzewnowej (guza pozanerkowego) od zaotrzewnowego guza nerki (guza Wilmsa), który również występuje w tym samym przedziale wiekowym, a który będzie wymagał innego podejścia diagnostycznego – wg protokołu UMBRELLA [23,24].

1.8.1. Ultrasonografia oraz RTG

Podstawowym badaniem obrazowym potwierdzającym obecność guza (w przypadku wysunięcia podejrzenia guza brzucha lub miednicy u dziecka) jest ultrasonografia jamy brzusznej. Jest to badanie w zasadzie bezinwazyjne, bezbolesne, bezpieczne, dobrze tolerowane przez dzieci, szeroko dostępne i niskokosztowe. USG jamy brzusznej może być wykonywane jako badanie przesiewowe lub diagnostyczne z innego powodu – wtedy do wykrycia guza dochodzi przypadkowo (incydentaloma). Ultrasonografia jamy brzusznej, wykonywana w przebiegu innych schorzeń lub przy pierwszych objawach choroby nowotworowej (niebolesny, macalny guz brzucha), pozwala na wykrycie zmiany pierwotnej oraz identyfikację sąsiednich struktur. Nie jest jednak badaniem wystarczająco precyzyjnym – samo USG nie wystarczy do określenia zasięgu guza lub/i przerzutów [21,22,25,26]. Czyli – podstawową użytecznością badania ultrasonograficznego jest określenie czy masa guza jest rzeczywiście obecna, a jeśli jest, to jaki narząd jest jej źródłem. Nawet bardzo dokładne USG nie wystarczy do oceny wszystkich zdefiniowanych w obrazie radiologicznych czynników ryzyka operacyjnego (IDRF), czy do oceny efektów leczenia nowotworu lub odpowiedzi na terapię [22,27].

W przypadku guzów o lokalizacji pozabrzusznej (np. w klatce piersiowej) obowiązkowym badaniem obrazowym, wykonywanym w pierwszej kolejności, jest RTG klatki piersiowej. To badanie może wykazać obecność masy guza, lokalizację zwapnień, zmiany osteolityczne w ogniskach przerzutowych do kości, zmiany w obrazie płucnym spowodowane obturacją dróg

oddechowych czy wysiękiem do jam opłucnowych. Należy jednak podkreślić, że badanie RTG klatki piersiowej w zmianach nowotworowych cechuje niska wrażliwość i swoistość [23,24].

1.8.2. Badania wielopłaszczyznowe

Z chwilą potwierdzenia obecności guza, w celu prawidłowego zdefiniowania stopnia zaawansowania choroby, stratyfikacji do grup ryzyka oraz zaplanowania odpowiedniego leczenia (w tym chirurgicznego), konieczne jest wykorzystanie metod obrazowania wielopłaszczyznowego. Badaniem z wyboru do dokładniejszej oceny rozległości guza jest tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. Zgodnie z literaturą, do oceny miejscowej choroby nie ma konsensusu co do zastosowania obrazowania warstwowego – TK lub MR [24–27].

1.8.3. Tomografia komputerowa

Obecnie TK jest już badaniem szeroko dostępnym. Nowoczesne aparaty TK mają też zaletę badania szybkiego. Badanie TK wykonuje się w celu planowania leczenia chirurgicznego. NBL w obrazowaniu tomograficznym często występuje pod postacią niejednorodnej masy z niewyraźnymi marginesami, zwapnieniami (patognomicznymi dla NBL, występującymi aż w 80–90% przypadków) oraz obszarami martwicy i ogniskami krwotocznymi, które ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. Zmiany nowotworowe przekraczające linię pośrodkową i obejmujące inne przedziały anatomiczne, na ogół otaczają i przemieszczają struktury [24,25]. TK klatki piersiowej jest uważana również za najlepszą metodę oceny korelacji miejscowej guza, np. ucisku guza na tchawicę lub oskrzela [23]. TK pozwala także na ocenę rzadkich mięszzowych przerzutów do płuc [27].

W obrazowaniu warstwowym TK dla uzyskania jak najlepszej jakości skanów, pacjent pediatryczny zwykle wymaga unieruchomienia, stąd konieczność krótkotrwałego znieczulenia ogólnego albo chwilowej sedacji. Aktualnie w aparatach TK emitowane jest promieniowanie z dwóch źródeł (dual source CT) czy (najczęściej stosowana tomografia wielorzędowa) z wielu źródeł (Multi Detector CT), co pozwala na stosowanie jedynie krótkotrwałej sedacji. Takie nowoczesne aparaty TK umożliwiają również ocenę wzmocnienia kontrastowego i zwapnień przy jednorazowym naświetleniu, dzięki wykorzystaniu rekonstrukcji skanów przy użyciu odpowiedniego oprogramowania. Dzięki temu znacznie ograniczono dawkę napromieniowania oraz zużycie zastosowanych środków kontrastowych. Skraca się też czas naświetlania oraz zminimalizowane są artefakty ruchowe, dzięki czemu bardzo często sedacja u dzieci nie jest

konieczna [24]. Po cyklach chemioterapii indukcyjnej masa stała guza i zwapnienia z ogniskami martwicy widoczne są lepiej w TK niż w MR – jest to przydatne do zaplanowania techniki i dostępu chirurgicznego [28,29]. W TK drobne naczynia krwionośne ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. W przypadku pozostawienia masy resztkowej guza lub obecności wznowy nowotworowej w badaniu TK widoczna jest neoangiogeneza. Właśnie to odróżnia masę resztkową guza czy wznowę miejscową od wczesnych zmian pooperacyjnych (obrzęk, wysięk, krwiak), w których neoangiogeneza nie będzie widoczna po podaniu kontrastu. Stąd TK jest podstawą do oceny doszczętności zabiegu operacyjnego. Po resekcji GTR nerwiaka zarodkowego współczulnego badanie TK – dzięki możliwości oceny struktury mikronaczyniowej – pozwala ocenić masę resztkową guza, co jest niezbędne w stratyfikacji do grupy ryzyka pacjenta po zabiegu i dostosowania odpowiedniego leczenia uzupełniającego [23]. Badanie TK jest wymagane i stanowi standardową technikę również w przypadku pacjentów wymagających radioterapii, celem zaplanowania pola radiacyjnego i dawki radioterapii uzupełniającej. Podkreślić należy, że obecnie – do zlokalizowania zmiany docelowej – coraz częściej stosuje się MR [5,25,27]. TK używana jest do oceny większości IDRF, ale jej zastosowanie ma ograniczenia w przypadku szczególnych lokalizacji, takich jak NBL umiejscowione w kanale kręgowym [4] oraz w ogniskach przerzutowych do kości [22].

W przypadku zmian rozrostowych wewnątrz kanału kręgowego obrazowanie TK może być wykorzystane dzięki zastosowaniu oprogramowania do postprocessingu – możliwości rekonstrukcji wielopłaszczyznowej w celu uzyskania dokładnych widoków czołowych i strzałkowych [25].

Badanie TK wiąże się z dwoma istotnymi zagrożeniami. Pierwsze wynika z samej właściwości badania – wykorzystania promieniowania jonizującego. Im więcej wygenerowanych skanów tym wyższa ekspozycja na promienie rentgenowskie, co w okresie rozwojowym jest istotnie szkodliwe, gdyż dzieci mają większą wrażliwość na negatywne skutki promieniowania jonizującego [25]. Podkreślić należy, że to zagrożenie maleje z postępem technicznym – właśnie z uwagi na wyższą szkodliwość u dzieci ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie w ostatnim czasie wykorzystuje się niemalże rutynowo aparaty TK spiralne (helikalne) typu wielorzędowego (MDCT – Multidetector computer tomography). Badanie TK z wykorzystaniem aparatów 64-rzędowych pozwala na znaczne skrócenie czasu ekspozycji na promienie jonizujące w porównaniu z klasyczną TK [28]. Aparaty MDCT są niskodawkowe, a czas ekspozycji i modulacja natężenia prądu są automatycznie kontrolowane (w zależności od masy i wielkości dziecka). Istotne jest również przestrzeganie zasad ALARA (as low as reasonably achievable), które obejmują weryfikację wskazań do wykonania badania,

optymalizację badania z wykorzystaniem odpowiedniego algorytmu diagnostycznego oraz konieczną modyfikację dawki dla pacjenta pediatrycznego (celem jednoczesnego ograniczenia diagnostyki obrazowej do niezbędnego minimum oraz postawienia diagnozy) [8].

Drugim istotnym zagrożeniem w diagnozowaniu obrazowym z wykorzystaniem TK jest konieczność podania środka kontrastowego donaczyniowo w celu uzyskania obrazu angioarchitektoniki. Nefrotoksyczność środków kontrastowych (zwłaszcza jodowych) u dzieci wymaga zastosowania nawodnienia przed badaniem z zastosowaniem środka kontrastowego i późniejsze przetoczenie płynów pozajelitowo w celu wypłukania tego środka z organizmu dziecka. W diagnostyce TK u dzieci z NBL zaleca się unikania badań wielofazowych (zwłaszcza faz bez podania środka kontrastowego oraz w przypadku guzów dwujamowych). Konieczne jest wykonanie kilku protokołów diagnostycznych (badanie więcej niż jednej jamy ciała, obszaru) i rygorystyczne wystrzeżenie się nakładania zakresów skanowania [3,23,27].

1.8.4. Rezonans magnetyczny

Badanie MR (technika rezonansu magnetycznego) stanowi podstawową metodę oceny guza pierwotnego w szczególnych lokalizacjach. Przy stwierdzonej penetracji guza do obszaru kanału kręgowego technika MR zapewnia doskonałą wizualizację rdzenia kręgowego, korzeni nerwowych i przestrzeni podpajęczynówkowych. Poszukiwanie zmian klepsydrowatych wymaga wykonania MR guza z pomiarami 3D. Zaletą MR jest lepsza rozdzielczość kontrastowa tkanek miękkich – jest to optymalna diagnostyka do oceny inwolucji kanału kręgowego [28–31]. Jakość obrazowania MR zależy od ruchów pacjenta, mogących wywołać artefakty ruchowe podczas stosunkowo długiego badania. Nie ma możliwości wykonania badania bez sedowania małego pacjenta. Jest to istotną wadą badania z wykorzystaniem techniki rezonansu magnetycznego – znacznie wydłuża się czas sedacji/znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci (a to one stanowią większość pacjentów z NBL). MR jest również ograniczone w swojej przydatności do wykrywania małych złogów wapnia. Potrzeba stosowania gadolinowego materiału kontrastowego (Gadovist) podczas diagnostyki lub w trakcie obserwacji jest kontrowersyjna [22]. Masa guza w obrazowaniu MR jest niejednorodnie hipointensywna w sekwencjach T1 i hiperintensywna w T2, czasami z widocznymi elementami torbielowatymi i obszarami krwotocznymi. Zwiększenie kontrastu jest zmienne, a dyfuzja w obrazowaniu dyfuzyjnym (DWI – diffusion-weighted imaging) może być ograniczona w bardziej złośliwych formach z powodu wysokiej komórkowości. Zaletą badania MR w porównaniu z obrazowaniem TK jest możliwość oceny naczyń krwionośnych,

a tym samym zasięgu guza, bez użycia środków kontrastowych. Niektórzy autorzy uważają, że dzięki zastosowaniu sekwencji DWI, oprócz najdokładniejszego obrazowania tkanek miękkich, pozwala na najlepszą ocenę stopnia zaawansowania i IDRF za pomocą badania MR [24,25]. W przypadku oceny masy resztkowej po zabiegu GRT, badanie MR ma mniejsze zastosowanie z powodu ograniczonej dostępności i konieczności wprowadzenia dziecka kolejny raz w znieczulenie ogólne do procedury obrazowania w krótkim odstępie czasowym od zabiegu.

1.8.5. Badania izotopowe

Uzupełnieniem badań obrazowych (USG, TK i MR) jest badanie izotopowe z użyciem metajodobenzylguanidyny znakowanej J123/131 (I-MIBG 123/131), zalecane do wykonania po ukończeniu przez noworodka 14. dnia życia. Scyntygrafia z użyciem izotopu (rekomendowany izotop jodu 123) wykazuje wysoką czułość w ocenie pierwotnej lokalizacji guza oraz przerzutów odległych, dzięki zdolności do wychwytu ww. izotopu przez ponad 90% guzów o typie NBL. W przypadku negatywnego wyniku oceny przerzutów odległych zaleca się wykonanie scyntygrafii kości z użyciem technetu. Alternatywą jest wykonanie zdjęć RTG [3,8,24,27,32,33].

W ostatnich latach celem obiektywizacji oceny masy resztkowej po zabiegu resekcji NBL oraz w celu monitoringu pacjentów po leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka i wykrywania nawracającego guza zaproponowano wprowadzenie do schematu leczenia badania hybrydowego (SPECT/CT Hybrid Imaging Technique) polegającego na podaniu radioaktywnego izotopu (I-MIBG 123) a następnie wykonaniu niskodawkowego TK całego ciała. Wykazano, że zintegrowany SPECT z TK może dostarczać dodatkowe informacje diagnostyczne, dokładniej wykrywać guzy resztkowe i nawracające NBL w porównaniu do klasycznego obrazowania TK. Może to znacząco wpłynąć na dokładną ponowną ocenę zakresu choroby podczas i po leczeniu, co z kolei bezpośrednio determinuje rokowanie i przeżycie w tej grupie pacjentów [34,35].

1.9. Badanie histopatologiczne guza

Ostatecznym rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego współczulnego jest jednoznaczny wynik badań biopsyjnych [2,5,36]. Zgodnie z protokołem komitetu Międzynarodowego

Systemu Kwalifikacji Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma (INSS – International Neuroblastoma Staging System) do rozpoznania nowotworu wymagany jest:

1. dodatni wynik biopsji tkanki guza w mikroskopie świetlnym (bez wymogu badań immunohistologicznych, mikroskopii elektronowej, poziomu metabolitów katecholamin w moczu i surowicy),

albo

2. dodatni wynik biopsji szpiku kostnego (stwierdzenie w szpiku kostnym komórek nowotworowych charakterystycznych dla guza np. *syncytia* lub skupiska komórek z pozytywnym badaniem immunohistochemicznym) łącznie z podwyższonym stężeniem metabolitów katecholamin w dobowej zbiorce moczu [1,5,37].

W przypadku bezobjawowego, izolowanego guza nadnercza, zdiagnozowanego prenatalnie lub u niemowlęcia do 90 dnia życia, zaleca się wykonanie minimum badań diagnostycznych, w tym badań obrazowych. Rozpoznanie NBL ustala się na podstawie zwiększonego stężenia metabolitów katecholamin łącznie z dodatnim wynikiem scyntygrafii izotopowej z użyciem MIBG. Przy takich wynikach nie jest wymagane badanie szpiku kostnego, natomiast zaleca się wykonanie badania w kierunku amplifikacji genu N-Myc z krwi obwodowej [1,3].

Zastosowanie określonego typu procedury biopsyjnej jest zdeterminowane lokalizacją oraz zakresem planowanych do przeprowadzenia badań pobranej tkanki. Ocena szpiku kostnego uzyskiwana jest na drodze biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku kostnego, która powinna być wykonana z lewego i prawego górnego tylnego kolca talerza biodrowego. Do oceny stopnia zaawansowania guza konieczna jest biopsja szpiku kostnego [1,5]. Procedura pobrania materiału do badania histopatologicznego samego guza może być wykonana z wykorzystaniem biopsji gruboigłowej (tru-cut) zwykle monitorowanej, pod kontrolą USG lub TK. Biopsja przezskórna pod kontrolą USG/TK przy użyciu igły rdzeniowej (tru-cut) jest rekomendowanym przez IPSO podejściem do pobrania wystarczającej liczby reprezentatywnych wycinków guza do wstępnej diagnostyki histologicznej i molekularnej. Bardziej agresywnym diagnostycznie wyborem jest metoda biopsji operacyjnej wycinkowej lub wycięciowej [2,15]. Minimalnie inwazyjna lub otwarta biopsja chirurgiczna jest zalecana tylko wtedy, gdy przezskórna biopsja tru-cut nie jest możliwa lub ilość uzyskanych wycinków nie jest wystarczająca lub reprezentatywna [34]. Należy u wszystkich dzieci pobierać wycinek z ogniska pierwotnego (nawet przy stwierdzanych przerzutach odległych charakteryzujących się tzw. łatwiejszym dostępem chirurgicznym), o ile pozwala na to stan ogólny chorego i pobranie materiału z guza pierwotnego nie jest zbyt ryzykowne. W przypadku podwyższonego

ryzyka zabiegu wynikającego z trudno dostępnej lokalizacji chirurgicznej guza lub/i złego stanu ogólnego dziecka dopuszcza się diagnostykę cytologiczną, gdy jest spełniony warunek dostatecznej ilości materiału z zajętego szpiku kostnego, umożliwiającego identyfikację komórek nowotworowych, ocenę amplifikacji onkogenu N-Myc i innych badań cytogenetycznych i biologicznych [2,15]. Świeżą próbkę z biopsji należy przesłać do badań genetycznych, w tym na obecność amplifikacji N-Myc.

Pod względem utkania histologicznego obwodowe guzy neuroblastyczne (PNTs) obejmują szeroką grupę obrazów:

od *neuroblastoma* (guz wywodzący się z elementów prymitywnych, najbardziej niedojrzałych komórek) o wysokim stopniu złośliwości poprzez *ganglioneuroblastoma* (GNBL), zawierający elementy dojrzałe i niedojrzałe o zróżnicowanym stopniu w zależności od histiotypów do form łagodnych *ganglioneuroma* (GN), w skład którego wchodzi dojrzałe komórki zwojowe i włókna nerwowe.

Klasyfikacja histopatologiczna nerwiaków zarodkowych współczulnych Shimady i współpracowników z 1984 roku [38] łączy cechy histopatologiczne guza z jego zachowaniem klinicznym, opiera się na ocenie stopnia różnicowania i dojrzewania neuroblastów, zawartości podścieliska, odsetka komórek w trakcie podziałów określonego indeksem mitotycznym. Wymienione cechy są rozważane w aspekcie wieku dziecka w chwili rozpoznania nowotworu. Zapropionowana klasyfikacja wyróżnia guzy bogatopodścieliskowe (*stroma rich tumor*) jako lepiej rokujące oraz ubogopodścieliskowe (*stroma poor tumor*) charakteryzujące się gorszym rokowaniem [3,5,38].

1.10. Genetyka molekularna i cytogenetyka guza

Postępy w zakresie genetyki molekularnej spowodowały, iż wiedza na temat potencjału biologicznego NBL jest coraz bardziej obszerna, co bezpośrednio ma wpływ na stratyfikację grup ryzyka leczenia guza (w tym leczenia celowanego) i daje większe możliwości terapeutyczne, szczególnie w przypadku guzów wysokiego ryzyka. Ujęcie patogenezy nerwiaka niedojrzałego w kontekście embriogenezy grzebienia nerwowego wydaje się być kluczowe w wyjaśnieniu złożonej heterogeniczności molekularnej tej choroby i może pomóc zidentyfikować cząsteczki i szlaki dla konkretnych interwencji ukierunkowanych biologicznie.

Badania biologiczne guza powinny obejmować oznaczenie liczby kopii genu N-Myc oraz ploidii DNA, dodatkowo badania w kierunku delecji 1p36, ilości 17q [3,8,11,39].

Onkogen MYCN odgrywa główną rolę w embriogenezie NBL i definiuje agresywną podgrupę nowotworów. Guzy z amplifikacją MYCN (zdefiniowaną jako więcej niż 10 kopii) występują w około 20% przypadków NBL ogółem. Uściślając:

- w około 1/3 wszystkich przypadków zaawansowanego stadium NBL – III i IV stopnia,
- w 4% w NBL stopnia I i II,
- w 8% w NBL stopnia IV-S.

Guzy z amplifikacją MYCN wiążą się ze szczególnie złym rokowaniem [20]. Uważa się, iż amplifikacja onkogenu MYCN stanowi najsilniejszy marker niekorzystnego rokowania [20,40]. Zwielokrotnienie tego genu umiejscowionego na krótkim ramieniu chromosomu 2 kojarzone jest z szybką progresją guza i złymi wynikami leczenia, niezależnie od stopnia zaawansowania NBL i wieku dziecka. Zarówno MYCN, jak i MYCC (C-MYC) mają dobrze opisane funkcje anty-p53, pro-proliferacyjne i pro-EMT [40,41]. W toku fizjologicznej embriogenezy i rozwoju grzebienia nerwowego, MYCN ulega przejściowej ekspresji w brzuszno-bocznych migrujących komórkach grzebienia, które przekształcają się w zwoje układu współczulnego [42], co tłumaczy wysoki poziom MYCN w grupie nieodróżnicowanych lub niskodróżnicowanych NBL wysokiego ryzyka. Amplifikacja onkogenu MYCN stanowi podstawę podejścia klinicznego do ukierunkowanego na MYCN i inne szlaki leczenia takie jak MDM2 (RG3788, Roche Pharmaceuticals), ODC1 (difluorometylornityna – DFMO) oraz mTOR (temazolamid) [20,43].

W NBL stwierdza się również wiele innych zaburzeń dotyczących zarówno ekspresji genów, jak i nieprawidłowości epigenetycznych oraz zaburzeń syntezy białek [20]. Onkogen ALK (anaplastic lymphoma kinase – kinaza chłoniaka anaplastycznego) jest opisywany jako istotny czynnik onkogenezy NBL, którego mutacje występują w prawie wszystkich przypadkach rodzinnego NBL (<1% wszystkich przypadków NB) i między 6 a 10% przypadków spontanicznych). Oprócz ekspresji ALK w guzach NBL, onkogen ten wykrywany jest w chłoniakach i nowotworach płuc, gdzie zazwyczaj występuje jako translokowany gen fuzyjny (ALK-NPM) [20]. Wykazano związek onkogenu ALK z rozwojem neuronów współczulnych i przeżyciem migrujących komórek grzebienia nerwowego oraz stwierdzono, że jest on istotnym regulatorem funkcji komórek macierzystych. Potwierdzono również współpracę genów ALK i MYCN w onkogenezie NBL, co pozwoliło na wprowadzenie inhibitorów ALK do leczenia w przypadku neuroblastoma z mutacją ALK (obecnie w fazie badań klinicznych). Rzadziej opisywany onkogen PHOX2B (Paired-like Homeobox 2B) i jego

mutacja znamiennej częściej związana jest neurokrystopatiami, zaburzeniami migracji neuroblastów (aganglionozą – choroba Hirschsprunga, zespół ośrodkowej hipowentylacji – „klątwa Ondyny”) [20].

NBL wykazują różną zawartość DNA w komórkach guza, co w istotny sposób implikuje prognozę, zwłaszcza u pacjentów poniżej 1. roku życia (w stadiach zaawansowanych). Hiperdiploidia guza występująca znamiennej częściej u niemowląt, koreluje z korzystną odpowiedzią na leczenie chemiczne, również w przypadku guza nieoperacyjnego. U chorych z diploidalnym lub prawie diploidalnym indeksem DNA komórek guza zaobserwowano częstsze występowanie stadium zaawansowanego guza oraz bardziej agresywny przebieg [6]. Szerokie spektrum zaburzeń cytogenetycznych może tłumaczyć bioróżnorodność obrazu klinicznego NBL oraz odmienny przebieg choroby u poszczególnych pacjentów. Występujące aberracje chromosomowe mogą być zarówno numeryczne (numerical chromosomal aberrations – NCA) jak i strukturalne (structural chromosomal aberrations – SCA). Występowanie aberracji chromosomowych dotyczące liczby chromosomów (NCA) jest czynnikiem korzystnym rokowniczo. W przypadku dzieci do 1. r.ż. ze zlokalizowaną chorobą lub stadium IV-S, bez amplifikacji genu N-Myc leczenie ogranicza się wyłącznie do obserwacji. Zmiany w strukturze chromosomów charakteryzujące aberracje SCA częściej są obserwowane w zaawansowanych stadiach choroby, skojarzone są z gorszym rokowaniem i dużym ryzykiem progresji lub wznowy (nawet w przypadku guzów zlokalizowanych). Najbardziej niekorzystny rokowniczo jest wariant współwystępowania SCA z NCA – charakteryzuje się on bardzo agresywnym przebiegiem choroby [7,20].

Nieprawidłowości w strukturze chromosomu 17 opisywane są jako najczęstsze zaburzenie cytogenetyczne obserwowane w pierwotnych guzach NBL. Dodatkowa kopia długiego ramienia tego chromosomu (17q gain – naddatek) jest bardzo niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, wykrywanym w około połowie wszystkich przypadków NBL i aż u 85% pacjentów z NBL w 4. stopniu zaawansowania. Markerem złego rokowania są również (występujące u ok. 1/3 pacjentów z NBL) zaburzenia chromosomalne, takie jak delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 czy aberracje w obrębie długiego ramienia chromosomu 11q23 [6].

1.11. Stopnie zaawansowania choroby i określenie grupy ryzyka

Stopień zaawansowania nowotworu determinuje rokowanie oraz kwalifikuje pacjenta do grupy ryzyka, która warunkuje protokół leczenia. Do 1980 roku zaproponowano 3 główne klasyfikacje dla oceny rozległości procesu nowotworowego:

1. Klasyfikacja badaczy z Children Cancer Study Group (CCSG) wg A. Evansa i współpracowników (stopnie I–IVs, z uwzględnieniem lokalizacji guza, jego rozległości (przekraczania linii pośrodkowej ciała) oraz występowania przerzutów odległych) (zob. tabela 1) [44].

Tabela 1. Klasyfikacja Evansa [44]

Stadium	Opis
Stadium I	Guz ograniczony do narządu lub struktury, z której pochodzi, możliwy do usunięcia w całości
Stadium II	Guz rozciągający się poza narząd, w którym się rozwinął, ale nie przekraczający linii pośrodkowej ciała, ipsilateralne węzły chłonne mogą być zajęte
Stadium III	Guz przekraczający linię pośrodkową ciała, węzły chłonne ipsi- i kontrlateralne mogą być zajęte
Stadium IV	Choroba rozsiana z przerzutami odległymi (obejmujące szkielet, szpik kostny, tkanki miękkie, pozaregionalne węzły chłonne)
Stadium IV-S	Niemowlęta z małym guzem nadnercza – Stadium zdefiniowane jak I lub II z wyjątkiem obecności przerzutów w wątrobie, skórze lub/ i szpiku kostnym, bez zniszczenia struktury kości

2. Klasyfikacja TNM (Tumor-Node-Metastasis) opracowana przez Międzynarodową Unię Badań nad Rakiem (UICC) (stadium I–V, uwzględnienie oceny guza, węzłów chłonnych i przerzutów nowotworowych). Oceny guza dokonuje się dwukrotnie: przed zabiegiem chirurgicznym oraz po operacji i wykonanym badaniu histopatologicznym [45]. Warto podkreślić, że ta klasyfikacja rzadko jest używana przy ocenie stopnia zaawansowania nowotworów dziecięcych, w tym NBL.
3. Klasyfikacja St. Jude rozpowszechniona jako POG (Pediatric Oncology Group), kliniczno-patologiczna, powstała w St. Jude Childrens Research Hospital wspólnie

z grupą pediatrycznych onkologów dziecięcych (stopnie A–D, uwzględnienie oceny guza, węzłów chłonnych i stopnia naciekania okolicznych tkanek i węzłów chłonnych poprzez analizę materiału sekcyjnego) (zob. tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja St. Jude (opracowanie własne na podstawie tabeli oryginalnej [4])

Stadium	Opis
Stadium A	Resekcja GTR (complete gross total resection) guza pierwotnego, z/bez pozostawienia mikroskopowej masy resztkowej guza. Węzły chłonne przylegające do powierzchni guza mogą być dodatnie; bez przerzutów w wątrobie.
Stadium B	Zabieg nie spełnia kryteriów GTR, resekcja niedoszczętna, węzły chłonne i przerzuty w wątrobie jak w stadium A
Stadium C	Doszczętna lub niedoszczętna resekcja ogniska pierwotnego, węzły chłonne nie przylegające do guza pierwotnego zajęte, przerzuty w wątrobie jak w stadium A – bez przerzutów
Stadium D	Choroba rozsiana, poza węzłami chłonnymi (węzły chłonne odległe, wątroba, skóra, szpik kostny, kości etc.)
Stadium D-S	Niemowlęta poniżej 1. rż. zakwalifikowane do stadium IV-S wg Evansa

W roku 1986 opracowano klasyfikację międzynarodową (INSS – International Neuroblastoma Staging System), która do dziś jest uznawana jest jako cenne narzędzie służące do oceny stopnia zaawansowania guza. Klasyfikacja ta zawierała wszystkie elementy poprzednich zaproponowanych podziałów: uwzględnienie badania klinicznego, radiologicznej oceny rozległości nowotworu oraz możliwość chirurgicznej resekcji. W klasyfikacji INSS zaproponowano wyodrębnienie 4 stopni zaawansowania NBL, biorąc pod uwagę anatomiczny zasięg guza, mierzony stopniem jego dokonanej resekcji, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych oraz obecności przerzutów odległych [4,8,17].

Tabela 3. Klasyfikacja INSS (oprac. własne na podstawie [4,8])

Stadium zaawansowania	Charakterystyka
I	Guz zlokalizowany, ograniczony do narządu, w którym powstał, całkowicie usunięty, z obecnością lub bez masy resztkowej guza w badaniu histopatologicznym, bez przerzutów do loko-regionalnych węzłów chłonnych (ipsilateralnych i kontralateralnych)
IIA	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty, bez przerzutów w loko-regionalnych węzłach chłonnych
IIB	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty, z mikroskopowo zajęтыми węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego, ipsilateralnymi. Kontralateralne węzły chłonne mikroskopowo ujemne.
III	<ul style="list-style-type: none"> – Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię pośrodkową ciała z/lub bez zajęcia węzłów chłonnych lub – zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów kontralateralnych lub – guz w linii środkowej ciała z zajęciem obustronnych węzłów chłonnych
IV	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby u/ lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako IV-S)
IV-S	Zlokalizowany guz pierwotny (zdefiniowany dla stadiów I, IIA lub IIB) z przerzutami do wątroby, skóry i/lub szpiku kostnego, u dzieci poniżej 1. roku życia [8] / 6. miesiąca życia [4]

W oparciu o system kwalifikacji INSS i uwzględniając wiek dziecka w chwili wykrycia guza oraz czynniki prognostyczne (amplifikacja protoonkogeny N-Myc, ploidy DNA) amerykańska grupa onkologiczna wyodrębniła 3 poziomy ryzyka (niskie, pośrednie, wysokie), co pozwoliło na stratyfikację grup ryzyka i dobór odpowiedniego schematu terapii. Dzieci z grupy niskiego ryzyka powinny być leczone wyłącznie operacyjnie. Dzieci z ryzyka pośredniego powinny być objęte leczeniem skojarzonym (chemioterapia i chirurgiczna resekcja guza). Protokół leczenia pacjentów z guzami wysokiego ryzyka obejmuje megachemioterapię, leczenie operacyjne oraz radioterapię, dodatkowo wspartą immunoterapią, autologicznym przeszczepem szpiku kostnego i retinoidoterapią w wybranych przypadkach [3,8,11,17,36].

Klasyfikacje INSS oraz COG opierają się wyłącznie na ocenie obrazu śródoperacyjnego. Nie uwzględniają tzw. chirurgicznych czynników ryzyka – potencjalnego ryzyka powikłań śród- i pooperacyjnych, występowanie których opisuje się u 1/5 pacjentów. Chirurgiczne czynniki ryzyka wynikają z technicznych trudności chirurgicznych resekcji guzów w zaawansowanych stadiach – wskutek lokalizacji guza w sąsiedztwie dużych naczyń

krwionośnych i ich nieuniknionym urazem podczas zabiegu [3]. Dlatego Europejskie Towarzystwo Onkologii Dziecięcej dla Neuroblastoma (SIOPEN) – uwzględniając czynniki ryzyka śród- i pooperacyjnego – zaproponowało standardy, opisujące radiologiczne czynniki ryzyka powikłań operacyjnych określane jako IDRF (Image defined risk factors). Na tej podstawie wypracowano klasyfikację INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Stage System), która wyróżnia 2 typy guzów: bez radiologicznych czynników ryzyka powikłań operacyjnych (L1) oraz z obecnym co najmniej jednym IDRF (L2) [3,17,22,24]. Większość guzów NBL zakwalifikowanych do grup wysokiego ryzyka prezentuje co najmniej jeden IDRF [17]. W piśmiennictwie można znaleźć liczne badania oceniające rolę IDRF w resekcji chirurgicznej, wpływu resekcji na poziom doszczętności procedury i potencjalne korzyści chemioterapii indukcyjnej w zmniejszaniu liczby IDRF przed planowaną resekcją [46–48]. Dostępne opracowania naukowe potwierdzają, że resekcja NBL po neoadiuwantowej chemioterapii zazwyczaj jest łatwiejsza technicznie, a rozmiar guza mniejszy niż w momencie diagnozy [17,47].

Wielu badaczy wykazuje związek między ekspresją genu N-Myc a liczbą IRDF. Guzy NBL z amplifikacją MYCN, guzy niezróżnicowane lub niskozróżnicowane prezentują więcej IDRF niż guzy bez amplifikacji MYCN, o wyższym stopniu zróżnicowania [15,46]. Stwierdzono również, iż obecność cech IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym jest związana ze zwiększoną liczbą śródoperacyjnych powikłań; takich jak: uszkodzenie naczyń krwionośnych, śródoperacyjna szacowana utrata krwi (EBL – intraoperative estimated blood loss), dłuższy czas operacji, zwiększone ryzyko jatrogennych uszkodzeń, resekcji sąsiedniego narządu (w tym nefrektomii) oraz znaczącym wydłużeniem pobytu w szpitalu (LOS – length of stay) [24,46,49]. Z powodu wyżej wymienionych komplikacji pacjenci z guzami IDRF (+) istotnie później wznawiają chemioterapię adjuwantową [47]. U pacjentów z guzami zakwalifikowanymi do grupy L2, M, MS obecność IDRF w czasie resekcji skorelowana jest ze zwiększonymi trudnościami operacyjnymi, co może bezpośrednio wpływać na poziom doszczętności resekcji powodując, iż zabieg GTR jest mniej prawdopodobny niż w grupie bez IDRF [48].

Tabela 4. Radiologiczne czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych (IDRF) u pacjentów z neuroblastoma: w całości na podstawie: [3,16,46]

Szerzenie się guza do dwóch przestrzeni po tej samej stronie: szyja-klatka piersiowa, klatka piersiowa-jama brzuszna, jama brzuszna-miednica
<p>SZYJA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Guz otaczający tętnicę szyjną i/ lub kręgową, i/lub żyłę szyjną wewnętrzną – Guz szerzący się do podstawy czaszki – Guz uciskający tchawicę
<p>GUZ NA GRANICY SZI I KLATKI PIERSIOWEJ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Guz otaczający gałęzie splotu ramiennego – Guz otaczający naczynia podobojczykowe i/lub kręgowe, i/lub tętnicę wewnętrzną szyjną – Guz uciskający tchawicę
<p>KLATKA PIERSIOWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Guz otaczający tchawicę i/ lub jej główne odgałęzienia – Guz uciskający tchawicę i/ lub główne oskrzela – Guz dolnego śródpiersia, naciekający połączenie żeber i kręgów między Th9 i Th12
<p>GUZ OKOLICY KLATKI PIERSIOWEJ I JAMY BRZUSZNEJ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Guz otaczający aortę i/lub żyłę próżną
<p>JAMA BRZUSZNA/MIEDNICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Guz naciekający żyłę wrotną i/lub więzadło dwunastniczo-wątrobowe – Guz otaczający gałęzie tętnicy kręzkowej górnej w okolicy korzenia kręzki – Guz otaczający odejście pnia trzewnego i/lub tętnicy kręzkowej górnej – Guz naciekający jedną lub obie szypuły nerek – Guz otaczający aortę i/lub żyłę próżną – Guz otaczający naczynia biodrowe – Guz miednicy przekraczający wcięcie kulszowe
<p>Wewnątrzkanalowe szerzenie się guza bez względu na umiejscowienie, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nacieczony jest > 1/3 kanału kręgowego w płaszczyźnie osiowej i/lub nie jest widoczna okołordzeniowa przestrzeń podoponowa, i/lub obraz rdzenia kręgowego jest nieprawidłowy
<p>Naciek przyległych narządów/ struktur:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Osierdzie, przepona, nerki, wątroba, obszar dwunastniczo-trzustkowy, kręzka

Należałoby odnotować zmiany, nie będące czynnikami ryzyka powikłań operacyjnych:

- guz wieloogniskowy,
- wysiłek w opłucnej z obecnością komórek nowotworowych lub bez nich,
- wodobrzusze z obecnością komórek nowotworowych lub bez nich.

Analizując każdego pacjenta z NBL – na podstawie obrazowania radiologicznego IDRf – można określić ryzyko powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym i podzielić pacjentów na cztery grupy ryzyka:

1. ryzyko powikłań bardzo niskie,
2. ryzyko powikłań niskie,
3. ryzyko powikłań pośrednie,
4. ryzyko powikłań wysokie [16].

Tabela 5. Klasyfikacja z uwzględnieniem IDRf. Skala oceny ryzyka w przypadku neuroblastoma (INRGSS) [3]

Stopień zaawansowania	Definicja
L1	Guz miejscowy bez radiologicznych czynników ryzyka powikłań operacyjnych (IDRF)
L2	Guz miejscowy z IDRf
M	Obecność zmian rozsianych – Z wyjątkiem MS – W przypadku guza zajmującego jamę brzuszną zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia bądź miednicy lub pachwinowych jest traktowane jako choroba regionalna – Wodobrzusze i wysięk do opłucnej nie są traktowane jako przerzut, jeśli mają ciągłość z guzem
MS	Obecność przerzutów odległych u dzieci do 18. miesiąca życia, z przerzutami ograniczonymi do skóry, wątroby, szpiku kostnego

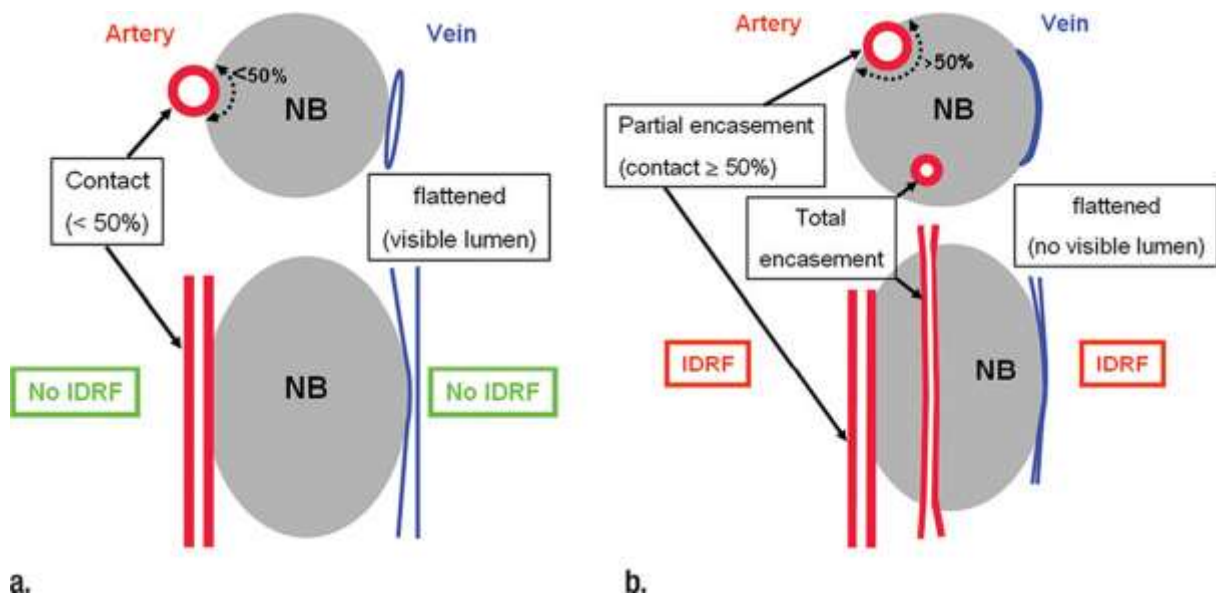
1.12. Obrazowanie a IDRf

Ważne jest zdefiniowanie terminów używanych w INRGSS, ponieważ pozwalają one radiologowi na prawidłowe określenie obecności IDRf [22]. Grupa zadaniowa INRG (INRG task group) zaleciła opisywanie NBL z użyciem następujących terminów nie będących cechami IDRf:

separacja (Separation) – gdy widoczna jest warstwa normalnej tkanki (zwykle tłuszczowej) pomiędzy guzem a sąsiadującą strukturą,

brak kontaktu (No contact) – gdy nie ma widocznej warstwy normalnej tkanki pomiędzy guzem a sąsiadującą strukturą (mniej niż 50% obwodu naczynia jest zajęte guzem),

splaszczenie (Flattened) – gdy kontakt z guzem powoduje zmniejszenie średnicy żyły, ale z częściowo widocznym światłem [23].



Rycina 1. Diagramy ilustrują związek pomiędzy guzem (NB) a naczyniami w dwóch widokach, odpowiednio w płaszczyznach prostopadłych i równoległych do osi naczynia. (a) Kontakt oznacza, że pomiędzy guzem a sąsiednią strukturą nie ma widocznej warstwy; brak IDRF. (b) Naczynie jest otoczone przez guz i jest klasyfikowane jako IDRF [25].

W przypadku obecności IDRF, zaleca się używanie następujących terminów:

Objęcie (Encasement) – gdy brak jest widocznej warstwy prawidłowej tkanki pomiędzy guzem a sąsiednim naczyniem (powyżej 50% obwodu naczynia jest zajęte oraz naczynia żyłne są splaszczone z niewidocznym światłem),

Ucisk (Compression) – określenie zarezerwowane dla tchawicy, gdy jest zmniejszona średnica tchawicy w osi krótkiej,

Penetrowanie (Infiltration) – gdy guz wrasta do narządu powodując brak zdefiniowanych marginesów,

Inwazja (Invasion) – zarezerwowane dla szypuły nerkowej, w przypadku kontaktu lub objęcia naczyń nerkowych [16,22,23].

1.13. Stratyfikacja grup ryzyka

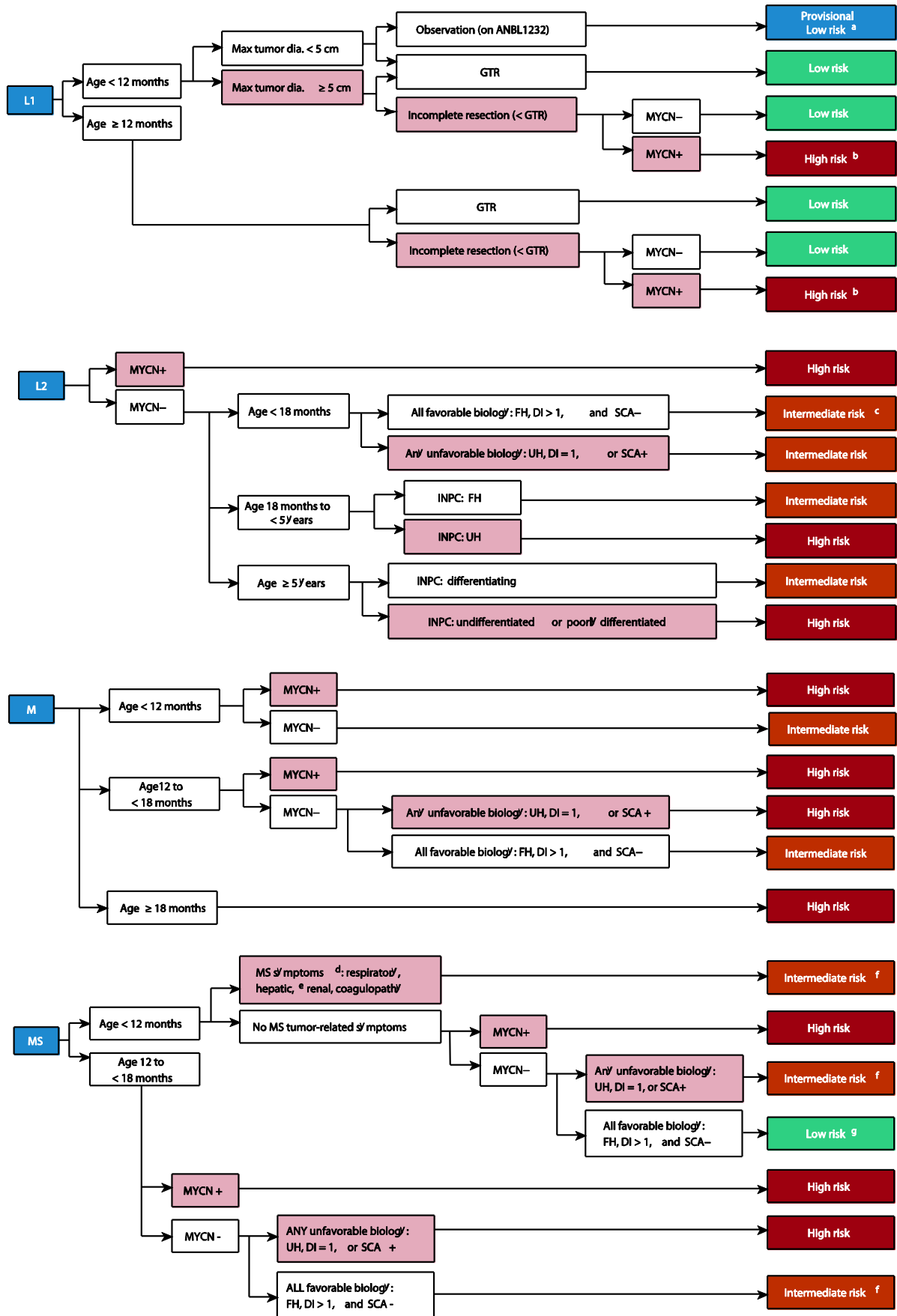
Heterogenność kliniczna jest cechą charakterystyczną NBL. Ryzyko choroby definiuje się w zależności od kombinacji klinicznych i biologicznych markerów prognostycznych [3,4]. W 2004 roku utworzono grupę zadaniową, reprezentującą główne pediatryczne grupy współpracy z całego świata, której celem było opracowanie międzynarodowego algorytmu ryzyka przed leczeniem. System klasyfikacji INRG (International Neuroblastoma Risk Group) wykorzystuje kombinacje siedmiu czynników ryzyka prognostycznego do zdefiniowania 16 grup przed leczeniem, stratyfikowanych według tych markerów prognostycznych [16,36]. System INRG został opracowany w celu ułatwienia porównywania badań klinicznych opartych na grupach ryzyka, prowadzonych w różnych krajach. INRG rozróżnia grupy przeżycia pacjentów:

- bardzo niskiego ryzyka – >85% przeżycia,
- niskiego ryzyka – 75–85% przeżycia,
- pośredniego ryzyka – 50–75% przeżycia,
- wysokiego ryzyka – <50% przeżycia [17].

Odnosząc INRG do systemu klasyfikacji ryzyka COG (Children's Oncology Group) wyraźnie widocznym jest, że COG wykorzystywany jest w celu stratyfikacji pacjentów i przypisywania protokołów terapeutycznych w międzynarodowych badaniach klinicznych [36]. W najnowszym i poprawionym systemie COG każde dziecko z NBL przypisywane jest do grupy niskiego, średniego lub wysokiego ryzyka na podstawie szczegółowych czynników prognostycznych, które obejmują:

- stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (zgodnie z klasyfikacją INRGSS, rozróżniając stopnie L1, L2, M i MS),
- wiek dziecka w momencie rozpoznania NBL (nowe punkty odcięcia – 365 dni, 548 dni i 5 lat),
- wynik badania histopatologicznego zgodnie z INPC (Międzynarodową Klasyfikacją Patologiczną Neuroblastoma), wyróżniając korzystną histologię (FH) vs. niekorzystną histologię (UH),
- status onkogenu MYCN (bez amplifikacji vs. z amplifikacją),
- indeks DNA (hiperdiploidalny vs. diploidalny),
- segmentalne aberracje chromosomalne (obecność v. brak 1p-, 11q-, 17q+) [50,51].

INRGSS stage



Rycina 2. Klasyfikacja grup ryzyka COG na podstawie: [50].

1.14. Leczenie

Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego, jak w przypadku innych złośliwych guzów litych, z wyboru jest leczeniem skojarzonym i kompleksowym, ukierunkowanym na:
usunięcie chirurgiczne guza, jego masy resztkowej oraz ewentualnych przerzutów,
wprowadzenie pacjenta w remisję,
zapobieganie nawrotowi choroby [3,8].

Schematy leczenia NBL, w tym intensywność terapii są uzależnione od:

wieku dziecka (postępowanie terapeutyczne u noworodków i niemowląt jest mniej agresywne niż u pacjentów, którzy ukończyli 1. rok życia),
stopnia zaawansowania choroby nowotworowej,
budowy histologicznej guza,
możliwości chirurgicznej resekcji guza,
rokowania, zdeterminowanego przez cechy biologiczne i genetyczne nowotworu (w tym amplifikacji genu N-Myc) [3].

Schemat terapii NBL może obejmować:

standardową wielolekową chemioterapię,
chemioterapię mieloblacyjną,
autologiczne przeszczepianie komórek macierzystych,
Radioterapię,
zabieg operacyjny [8,36,52,53].

W przypadku NBL rozpoznanego w wieku noworodkowym i niemowlęcym w I stopniu zaawansowania zaleca się wyłącznie usunięcie guza jako jedyną metodą leczenia, bez względu na amplifikację genu N-Myc [3,8]. Szczególne postępowanie terapeutyczne dotyczy bezobjawowego guza nadnercza rozpoznanego prenatalnie lub u niemowląt do 3. miesiąca życia – zaleca się wyłącznie obserwację zmiany i wykonywanie kontrolnych badań biochemicznych i obrazowych. Resekcja guza rekomendowana jest w przypadku niepokojących objawów (wzrost objętości guza, wzrost poziomu katecholamin) oraz gdy nie obserwuje się samoistnej regresji guza do ukończenia 2. roku życia. Leczenie guza w stopniu zaawansowania choroby II i III, bez amplifikacji genu N-Myc, zwykle ograniczone jest również do resekcji chirurgicznej [3,8]. W III stopniu zaawansowania całkowite wycięcie guza z uzyskaniem marginesu resekcji wolnego od guza jest zazwyczaj niemożliwe, stąd leczenie nieoperacyjnego guza w II i III stopniu zaczyna się od dwulekowej chemioterapii

neoadjuwantowej (indukcyjnej) CO (cyklofosamid, winkrystyna). Następnie, po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie chemiczne, guz usuwany jest operacyjnie, a potem ewentualnie podawana jest chemioterapia adjuwantowa (uzupełniająca) [47,54]. Jeżeli guz jest oporny na leczenie chemiczne lub następuje progresja choroby, chemioterapia ulega zintensyfikowaniu wg schematów: VP-Carbo (etopozyd, karboplatyna), CADO (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna) [47]. W przypadku pacjentów w stadiach zaawansowania IV-S i IV bez przerzutów (do kości, płuc, opłucnej, ośrodkowego układu nerwowego – OUN) decyzja o schemacie leczenia uzależniona jest od wieku, amplifikacji protoonkogenu N-Myc oraz skali Philadelphia-Ph (skala służąca do oceny stanu ogólnego dziecka, funkcji narządów na podstawie ciężkości objawów ze strony układu pokarmowego, oddechowego, nerek, wątroby oraz występowania obrzęków) [3,8]. Noworodki z mierną dysfunkcją narządów oraz z uzyskanym wynikiem poniżej 1 pkt w skali Philadelphia poddane są obserwacji, a decyzja o włączeniu leczenia podjęta jest w przypadku progresji choroby. Także starsze niemowlęta w stopniu zaawansowania IV-S, z niską punktacją w skali Ph oraz bez amplifikacji genu N-Myc mogą być wyłącznie obserwowane. Natomiast pacjenci w stadium IV-S, w ciężkim stanie ogólnym, z masywną hepatomegalią i istotną dysfunkcją wielu układów włączani są do protokołu zawierającego chemioterapię z/lub bez radioterapii [8,10,17]. W przypadku stopnia zaawansowania IV-S z jednoczesnym zajęciem kości, płuc, opłucnej i OUN pacjenci poddani są 2 cyklom chemioterapii indukcyjnej VP-Carbo, a dalsze leczenie uzależnione jest od odpowiedzi na leczenie chemiczne. Jeżeli doszło do zajęcia okolicy rdzenia kręgowego (tzw. guzy klepsydrovate) zaleca się niezwłoczne włączenie chemioterapii z ewentualną radioterapią, w celu uzyskania jak najszybciej regresji guza. Zabieg chirurgiczny (laminektomia) w takich przypadkach wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i powinien być zarezerwowany dla pacjentów prezentujących nagłe objawy neurologiczne [3,8,10]. Guzy u niemowląt z obecną amplifikacją genu N-Myc w stadium I stopnia zaawansowania są wyłącznie leczone chirurgicznie. W przypadku wyższego stopnia zaawansowania niemowlęta powinny być włączone do protokołu grupy wysokiego ryzyka, który stosowany jest u dzieci powyżej 1. roku życia, z zachowaniem szczególnej ostrożności, modyfikacją dawek chemioterapii indukcyjnej i kontrolą toksyczności [8]. U dzieci po ukończeniu 1. roku życia, w niskim stadium zaawansowania choroby, w przypadku guza operacyjnego i bez współistniejących czynników złego rokowania, leczenie może być ograniczone wyłącznie do resekcji guza bez konieczności wprowadzenia leczenia chemicznego [3,8]. W przypadku guzów, w których całkowita resekcja guza jest niemożliwa, o pośrednim stopniu ryzyka i bez amplifikacji genu N-Myc leczenie rozpoczyna się od naprzemiennych cykli chemioterapii

indukcyjnej VP-Carbo i CADO. Przy dobrej odpowiedzi (zwykle po 4 cyklach) można kwalifikować dziecko do operacji. Zwolennicy wcześniejszej resekcji guza powołują się na aktualną literaturę wskazując, że w większości regresja guza występuje w ciągu pierwszych dwóch cykli chemioterapii (z minimalną redukcją w kolejnych cyklach). Ponadto dodatkowa chemioterapia neoadjuwantowa może przyczynić się do procesu zwłóknienia, co w znacznym stopniu może utrudnić resekcję guza i wpłynąć negatywnie na doszczętność zabiegu [15]. Najnowsze protokoły COG zalecają operację w momencie największego zmniejszenia rozmiaru guza przed wystąpieniem znacznego zwłóknienia [55,56]. Następnie po resekcji guza pacjent otrzymuje kolejne 2 cykle chemioterapii adjuwantowej. Natomiast europejski protokół leczenia w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego u dzieci powyżej 1. roku życia o wysokim stopniu ryzyka tj. pacjenci w stadium IV wg INSS oraz w stadium II lub III wg INSS z amplifikacją genu N-Myc, obejmuje kolejno etapy:

1. krótkotrwałą chemioterapię neoadjuwantową o dużej intensywności dawki w czasie (protokół COJEC składający się z 8 cykli kombinacji: winkrystyny, etopozydu, cysplatyny i cyklofosfamidu). W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na taki schemat leczenia przeprowadza się leczenie chemiczne TVD (Topotekan, winkrystyna, daunorubicyna),
2. pobranie macierzystych komórek hematopoetycznych z krwi obwodowej (PBSC – peripheral blood stem-cell),
3. próbę całkowitej / subtotalnej resekcji chirurgicznej ogniska pierwotnego nowotworu
4. chemioterapię ablacyjną celem zniszczenia pozostałych po resekcji rezydujących resztek tkanki nowotworowej z następowym autologicznym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych (SCT – stem cell transplantation) zgodnie z protokołem mieloblacyjnym,
5. radioterapię (w całkowitej dawce 21 Gy) na obszar odpowiadający przedoperacyjnej rozległości ogniska pierwotnego NBL,
6. leczenie choroby resztkowej, której celem jest pobudzenie do różnicowania się komórek nerwiaka zarodkowego współczulnego: retinoidoterapią (kwasem 13-cis-retinowym czyli pochodną witaminy A), skojarzona z/lub bez immunoterapii postkonsolidacyjnej celowanej przeciw gangliozydowi GD2 (z uwagi na wysoką ekspresję antygeny GD2 na błonie komórkowej neuroblastów w obrębie większości guzów NBL, także z użyciem chimerowych przeciwciał anti-GD2) [4,8,10,57].

1.15. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne NBL różni się znacznie w zależności od:

- stadium zaawansowania nowotworu,
- cech biologicznych guza,
- oraz w zależności od przynależności do grupy ryzyka.

W chirurgicznym leczeniu NBL można uzyskać wynik ostateczny, bez konieczności dodatkowej terapii (doszczętna resekcja). Dzieje się tak w przypadku guzów w stadium I [3]. Leczenie chirurgiczne NBL może być też elementem agresywnego leczenia multimodalnego w przypadku guzów o niekorzystnej genetyce, z amplifikacją genu MYCN [15]. Opcja rozwiązania problemu leczniczego na drodze interwencji chirurgicznej w NBL odgrywa istotną rolę tak w diagnostyce jak i w leczeniu wszystkich stadiów zwojaka niedojrzałego. Jednak znaczenie tej roli, szczególnie rekomendowanego zakresu resekcji w przypadku guzów wysokiego ryzyka, stale ewoluuje. W zależności od alokacji pacjenta do stratyfikowanych grup ryzyka zakres leczenia chirurgicznego będzie odmienny, np. dzieci z guzami niskiego ryzyka mogą być leczone wyłącznie chirurgicznie [15,36]. Pacjenci, u których w okresie noworodkowym zdiagnozowano guza nadnerczy, aż w 80% wymagają wyłącznie obserwacji, bez konieczności resekcji chirurgicznej guza (dzięki samoistnej spontanicznej regresji guza w stadium IV-S). W przypadku zaawansowanych stadiów NBL, zwłaszcza z obecnością IDRF, najnowsze publikacje potwierdzają rolę resekcji u ponad 90% pacjentów z guzem pierwotnym (pacjenci wysokiego ryzyka) [18,58,59].

1.15.1. Biopsja guza

Postępowanie chirurgiczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego stanowi zarówno zabieg diagnostyczny (biopsja guza celem weryfikacji histopatologicznej i wykonania badań genetycznych), jak i zabieg terapeutyczny typu „second look” z ewentualną odroczoną pierwotną resekcją guza – postępowanie rekomendowane [2,5,60]. Zabieg diagnostyczny „first look” czyli pierwotna śródoperacyjna ocena rozległości guza (pozwalająca ocenić stopień zaawansowania nowotworu) w chwili obecnej nie jest powszechnie wykonywany. Potrzebę leczenia chirurgicznego „first look” w takich przypadkach wypiera precyzyjnie wykonana diagnostyka obrazowa [2,60]. Dopuszcza się w przypadkach NBL rokujących korzystnie, w I i II stopniu zaawansowania, w grupie niskiego ryzyka ograniczenie się do jednego zabiegu, podczas którego usuwany jest guz w całości i poddany analizie histopatologicznej [18,59].

Wytyczne IPSO leczenia chirurgicznego guza rekomendują biopsję guza celem diagnozy histopatologicznej i molekularnej przy wstępnym rozpoznaniu choroby lub przy wykryciu zmiany, która sugeruje potencjalny nawrót choroby. Resekcja guza zalecana jest także w celu miejscowej kontroli choroby, polegającej na usunięciu całego widocznego i wyczuwalnego guza (GTR – Gross Total Resection). W przypadku guzów, które wstępnie zostały zakwalifikowane do GTR, możliwe jest leczenie operacyjne, spełniające kryterium doszczętności na poziomie $> 90\%$ przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka okołoperacyjnego. W przypadku guzów zaawansowanych w stadium INSS III, IV i INRGSS L2, M z obecnością IDRF (gdzie wykazano, iż liczba IDRF bezpośrednio koreluje ze stopniem ryzyka potencjalnych powikłań chirurgicznych i zmniejsza szansę na całkowitą resekcję) początkowa interwencja chirurgiczna powinna być ograniczona wyłącznie do biopsji w celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego i molekularnego. Właściwa resekcja guza w tej grupie pacjentów powinna być wykonywana wyłącznie po chemioterapii neoadiuwantowej – taka kolejność terapii zwiększa prawdopodobieństwo skutecznej całkowitej resekcji i zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych i śmiertelności [2].

Biopsja przezskórna gruboigłowa (najkorzystniej pod kontrolą USG – tru-cut) jest rekomendowaną procedurą zgodnie z wytycznymi IPSO do uzyskania wystarczającej liczby reprezentatywnych próbek materiału do wstępnej diagnostyki histologicznej i molekularnej. Warunkiem są możliwości techniczne do wykonania takiego badania [2,61]. Otwarta biopsja chirurgiczna lub z użyciem techniki małoinwazyjnej powinna być wykonywana wyłącznie wtedy, gdy przezskórna biopsja pod kontrolą obrazowania nie jest możliwa technicznie lub materiał biologiczny do badań jest nie do oceny, niereprezentatywny lub jego ilość niewystarczająca do analizy [34]. W piśmiennictwie można znaleźć prace porównujące OB (open biopsy) oraz PCNB (percutaneous core needle biopsy), gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic, w obu grupach materiał był reprezentatywny, a jego ilość wystarczająca, w tym do badań cytogenetycznych (N-Myc) [61,62]. W grupie z wykonaną biopsją tru-cut obserwowano rzadszą konieczność przetaczania preparatów krwi oraz użycia przeciwbólowych środków opioidowych [62]. Stąd można wysunąć wniosek, że PCNB jest mniej inwazyjną alternatywą dla OB w diagnostyce pierwotnej guza i statusu onkogenu MYCN u pacjentów z NBL [2,15,61,62]. Świeżą próbkę z biopsji należy przesłać do badania histopatologicznego oraz cytogenetycznego, m.in. w kierunku amplifikacji MYCN oraz zmian chromosomalnych 1p i 11q. Dodatkowo u pacjentów z NBL wysokiego ryzyka, z nawrotem choroby lub opornych na standardowe leczenie powyżej 12 miesięcy, zalecone jest pobranie świeżego materiału do badania INFORM (Individualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood).

Z dostępnego piśmiennictwa i z danych klinicznych wynika, że wyniki leczenia NBL wysokiego ryzyka są coraz lepsze (z ogólnym odsetkiem wyleczeń rzędu 75%). Taki wynik został osiągnięty dzięki zastosowaniu nowoczesnych protokołów multimodalnych. Jednakże nawrót choroby wysokiego ryzyka pozostaje ogromnym problemem klinicznym. Jedyne niewielki odsetek pacjentów z nawrotami (około 10%) można wyleczyć. Dlatego GPOH (Niemieckie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej) zaproponowało utworzenie rejestru INFORM, którego celem jest zindywidualizowane podejście terapeutyczne w przypadku nawrotu nowotworu złośliwego u dzieci, w tym NBL.

1.15.2. Resekcja guza

Celem leczenia operacyjnego nerwiaka zarodkowego współczulnego w zależności od stopnia zaawansowania choroby i lokalizacji guza jest **całkowita resekcja guza (95–100% – complete resection, CR)**. Wykonywane CR dzielą się na:

CGR (Complete Gross Resection) czyli makroskopowe usunięcie całego widocznego guza z mikroskopowym marginesem i pobliskich nieprawidłowych węzłów chłonnych, **N-CGR** (Near-Complete Gross Resection) czyli usunięcie guza z minimalną makroskopową masą resztkową (doszczętność powyżej 95%).

Brak możliwości wykonania CR może ograniczyć chirurgów do wykonania **częściowej resekcji guza (50–95%)**, w tym:

GTR (gross total resection) – resekcja „niemal całkowita”, czyli usunięcie guza z minimalną makroskopową i mikroskopową pozostałością, resekcja na poziomie doszczętności 90–94%) – resekcja rekomendowana w protokołach leczniczych dla zaawansowanych postaci NBL, szczególnie z obecnością IDRF [55,56],

STR (subtotal resection) – usunięcie mniej niż 90%, ale więcej niż 50% widocznego guza,

Biopsja – usunięcie mniej niż 50% widocznego guza [8,10,60,63].

W stadiach zaawansowanych choroby, gdzie całkowita resekcja guza z uzyskaniem marginesu resekcji wolnego od guza jest zazwyczaj niemożliwa, z powodu „krytycznej lokalizacji” guza i jego relacji do istotnych struktur anatomicznych m.in. dużych naczyń, rdzenia kręgowego i narządów (guzy charakteryzujące się obecnością radiologicznych czynników ryzyka powikłań operacyjnych IDRF), interwencja chirurgiczna powinna być poprzedzona chemioterapią neoadjuwantową [47]. Celem chemioterapii indukcyjnej jest zmniejszenie pierwotnych rozmiarów guza i ograniczenie aktywności choroby nowotworowej,

co wpływa na osiągnięcie możliwości większej radykalności resekcji. Wykazano, że próby radykalnej resekcji zaawansowanych stadiów NBL, bez uprzedniego leczenia chemicznego, są skorelowane z wysokim ryzykiem bezpośrednich i pośrednich powikłań pooperacyjnych [2,60,64]. Właśnie dlatego leczenie chirurgiczne zaawansowanych guzów w III i IV stadium, o „krytycznej lokalizacji”, z obecnością IDRF (stadium guza L2, M, MS) czyli guzów o wysokim ryzyku, musi być poprzedzone chemioterapią indukcyjną, a sama resekcja powinna być maksymalnie doszczętna (jednocześnie maksymalnie bezpieczna dla pacjenta) oraz polegać na resekcji przeważającej stwierdzanej makroskopowo wzrokiem i dotykiem części guza, określanej mianem **niemal całkowitej resekcji – GTR (*Gross Total Resection*)** [3,39,63]. W takich przypadkach resekcja *en bloc* lub radykalna operacja w celu osiągnięcia resekcji R0 nie jest konieczna, a zachowanie narządów oraz ich prawidłowa funkcja muszą zostać spełnione [65].

Założeniem GTR jest możliwość pozostawienia określonej masy resztkowej guza (maksymalnie do 5–10% pierwotnej objętości guza lub do 5 ml).

Akceptowane kryteria GTR:

Resekcja guza w zakresie 90–94% masy

Pozostałość masy resztkowej guza < 5 ml

GTR wykonane zgodnie z obiema zasadami, jest oceniane zwykle przez chirurga „wzrokiem i dotykiem”. Niestety – operatorzy opisują sytuację łoża pooperacyjnej w różny sposób, w sposób oczywisty subiektywnie. Każdy z warunków GTR może mieć inne znaczenie w różnych objętościach guza i różnych „rozmiarach” małego pacjenta. Pozostawienie 5–10% masy resztkowej niewielkiego guza u niemowlęcia oznacza niemalże makroskopowo doszczętną resekcję, natomiast objętość 5 ml pozostawionej masy resztkowej guza to bardzo dużo materiału tkankowego. Odwrotnie – u starszego pacjenta, z dużym guzem, pozostawienie 5 ml nowotworu jest praktycznie radykalnym zabiegiem, natomiast masa resztkowa na poziomie 5–10% zdecydowanie przewyższa akceptowalne 5ml i jest resekcją zdecydowanie częściową. Stąd w przypadku zabiegu GTR – uwzględniając powyższe uwagi – oba kryteria powinny być spełnione. Wyniki opracowań i badań dowodzą, że GTR jest najbardziej przydatny w zaawansowanych postaciach NBL, poprawia miejscową kontrolę nowotworu i poprawia całkowite przeżycie [63,66]. Wykazano, że:

w I i II stopniu zaawansowania NBL usunięcie zmiany w całości na pewno poprawia przeżycie chorych,

w III stopniu zaawansowania resekcja totalna najprawdopodobniej poprawia przeżycie chorych,

w IV stopniu zaawansowania CGR może poprawiać przeżycie chorych, jednak stwarza duże ryzyko powikłań [55].

Najnowsze badania wskazują, że u pacjentów w stadium zaawansowania III i IV CGR we wczesnym okresie leczenia jest skorelowane z wyższym odsetkiem powikłań śródoperacyjnych (zwłaszcza nefrektomii i krwotoku), natomiast nie wpływa na wyleczalność i przeżywalność w porównaniu do schematu resekcji odroczonej, wykonanej po uprzedniej chemioterapii indukcyjnej [18]. Postępowanie chirurgiczne pierwotne w przypadku zaawansowania w stadium IV jest kontrowersyjne [4,66,67].

W oparciu o wiele doniesień z literatury, badających wpływ radykalności zabiegu resekcji NBL na przeżycie (w tym EFS oraz na OS) można dokonać podsumowania, że radykalna resekcja guza z możliwym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych jest uzasadniona tylko u dzieci w wieku powyżej 1. roku ze zlokalizowanym NBL (stadium I INSS). W zaawansowanym stadium IV (INSS) guz pierwotny może zostać usunięty podczas intensywnego leczenia skojarzonego, co minimalizuje ryzyko powikłań operacyjnych. Całkowita lub niedoszczętna resekcja guza pierwotnego poprawia rokowanie tylko w przypadku guza zaawansowanego w stadium IV z obecną amplifikacją MYCN. Dzieje się tak dlatego, że guzy IV stopnia z nieamplifikowanym MYCN mogą podlegać spontanicznej regresji, a GTR po chemioterapii indukcyjnej może być rekomendowane w przypadkach niewystarczającej regresji lub postępującego mimo leczenia chemicznego wzrostu guza pierwotnego [55,56,68].

1.16. Dostępny operacyjny, techniki chirurgiczne

Wybór techniki i dostępu operacyjnego uzależniony jest od lokalizacji guza oraz od stopnia jego zaawansowania. Przeważająca większość guzów usytuowana jest w jamie brzusznej, punkt wyjścia nowotworu w większości przypadków (40%) stanowi nadnercze, stąd laparotomia jest metodą chirurgiczną z wyboru [3].

1.16.1. Dostępny chirurgiczne

Mając do wyboru szeroki zakres cięć laparotomijnych (m.in. J-incision, midline incision, Chevron incision, Mercedes incision, Hockey stick incision, inverted L) chirurg powinien wybrać cięcie, które w sposób najbardziej korzystny umożliwi szeroki wgląd w pole

operacyjne, uwzględniając rozmiary guza, jego naciekanie istotnych struktur anatomicznych oraz możliwość ewentualnego rozszerzenia procedury chirurgicznej [15]. Jednak zdania na temat właściwego wyboru nacięcia w przypadku dużych zabiegów w górnej części jamy brzusznej są podzielone. Zazwyczaj w przypadku NBL preferowane są cięcia wysokie, w zależności od lewo- lub prawostronnego położenia guza, które wykonuje się poprzecznie, lub łukowate cięcia podżebrowe, które zapewniają dobry wgląd w pole operacyjne i umożliwiają bezpieczną resekcję [2,60].

Po wejściu do jamy brzusznej najpierw trzeba zmobilizować ipsilateralną okrężnicę przez nacięcie wzdłuż kresy białej Toldt, wchodząc w ten sposób w leżącą poniżej bezkrwawą płaszczyznę między mesocolon a przestrzenią zaotrzewnową. Preparowanie w płaszczyźnie położonej bardziej przyśrodkowo wymaga zastosowania manewru Kochera – kocheryzacji (od prawej strony) czyli zmobilizowania części zstępującej dwunastnicy w celu uwidocznienia obszaru głowy trzustki poprzez nacięcie otrzewnej wzdłuż brzegu bocznego dwunastnicy lub uniesienia śledziony i ogona trzustki (od lewej) czyli manewr laterokolonalny [2,69].

Z najczęściej wykorzystywanych cięć wymienia się cięcie Chevrona oraz modyfikowane cięcie Makuuchi – wykorzystywane przy guzach prawostronnych i jego lustrzane odbicie – L incision – przy guzach lewostronnych [18,70,71].

1.16.2. Zabieg Tsuchidy

U pacjentów w III i IV stadium zaawansowania zabieg izolowanej resekcji guza jamy brzusznej może być poszerzony o obustronną limfangiektomię przestrzeni zaotrzewnowej (zabieg Tsuchidy). Taktyka chirurgicznego usunięcia bądź pozostawienia utkania chłonnego przestrzeni zaotrzewnowej jest kontrowersyjna i decyzja o rozległości zabiegu zależy od decyzji i doświadczenia chirurga [55,72–75]. Japoński chirurg, Prof. Joshid Tsuchida (ze współpracownikami) udowodnił, że resekcja guza rozległego z całkowitą obustronną limfangiektomią przestrzeni zaotrzewnowej od poziomu rozworów naczyniowych przepony do poziomu poniżej podziału naczyń biodrowych, zdecydowanie poprawia wyniki leczenia i rokowanie w grupie pacjentów z zaawansowaniem choroby w stadium III i IV. Po wykonaniu procedury nie obserwowano wznów miejscowych [74]. Zabieg Tsuchidy wykonuje się w przypadku NBL zlokalizowanego w jamie brzusznej. Zabieg jest rozległą, wielogodziną procedurą. Obszar zaotrzewnowego wycięcia węzłów chłonnych dzieli się na sześć zdefiniowanych sektorów: na lewo od aorty brzusznej, między aortą a żyłą główną dolną i na prawo od żyły głównej dolnej, z dalszym podziałem od poziomu żyły nerkowej. Po resekcji

guza pierwotnego (istotne jest spełnienie warunków resekcji GTR) przeprowadza się systematycznie usunięcie wszystkich zaotrzewnowych węzłów chłonnych w opisanych sześciu sekcjach [54]. W piśmiennictwie można znaleźć liczne doniesienia o lepszych wynikach leczenia pacjentów w stadium IV stopnia zaawansowania, u których rozszerzono procedurę operacyjną o zabieg Tsuchidy. Wykazano istotnie lepsze 5-letnie przeżycie całkowite w tej grupie [54]. Zastosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej nie wyklucza obecności przerzutów w zaotrzewnowych węzłach chłonnych, stąd resekcja ogniska pierwotnego guza wraz ze wszystkimi węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi wydaje się być korzystniejsza w tej grupie pacjentów [54,72].

1.16.3. Guzy jedno- i dwujamowe

Guzy dwujamowe (szyjno-piersiowe, piersiowo-brzuszne) są wyzwaniem dla chirurga i wymagają indywidualnego podejścia. W zależności od rozległości guza, jego wymiarów, naciekania lub braku naciekania struktur anatomicznych (obecność lub brak IDRFB) oraz stanu ogólnego pacjenta dopuszcza się zabieg jednoetapowy z jednoczesnym otwarciem dwóch jam ciała oraz dwuetapowy, z dwoma osobnymi procedurami dostępu do każdej z jam ciała osobno. W przypadku guzów na pograniczu szyjno-śródpiersiowym oraz guzów zlokalizowanych w górnym śródpierściu preferowany jest dostęp chirurgiczny typu Trapdoor z cięciem wzdłuż a następnie bocznie od mostka w jego górnej części [2,76–78]. Po wejściu do klatki piersiowej, krytyczne struktury, takie jak żyły bezimienne i podobojczykowe oraz tętnice ramiennogłowe, tętnice podobojczykowe i szyjne, nerw przeponowy, błędny, kraniowy wsteczny i splot ramienny są możliwe do identyfikacji, a następnie wypreparowania i wyizolowania w celu uzyskania dostępu do górnego tylnego śródpierścia w lokalizacji dolnego zwoju szyjnego (gwiazdzistego), z których większość NBL się wywodzi [77]. Alternatywną metodą jest dostęp przedni szyjny przezmostkowy, szczególnie dla guzów śródpierścia przekraczających linię pośrodkową ciała. Tutaj wymienia się także dostęp torakotomijny typu „clamshell” [2,78].

Dostęp piersiowo-brzuszy, celem otwarcia dwóch jam ciała, jest wymagany w przypadku dużych guzów zlokalizowanych w nadbrzuszu i śródbrzuszu, penetrujących do klatki piersiowej, najczęściej z cechami naciekania żyły głównej dolnej, aorty i przełyku [2]. Szeroki dostęp piersiowo-brzuszy w przypadku guza zlokalizowanego w górnej części jamy brzusznej oraz przekraczającego przeponę, jest dobrze tolerowany u pacjentów pediatrycznych bez dodatkowych powikłań i umożliwia lepszą ekspozycję guza i doskonały wgląd w pole operacyjne, ułatwiając resekcję oraz zwiększając doszczętność zabiegu [79,80].

Oprócz klasycznego piersiowo-brzusznego dostępu do guzów dwujamowych wykonuje się również resekcje guza wykorzystując dostęp piersiowo-przeponowo-brzuszny (Thoracophrenolaparotomic TPL), który umożliwia całkowitą resekcję guza przekraczającego przeponę bez powikłań śród- i pooperacyjnych [81].

W przypadku guzów ograniczonych do jednej jamy ciała:

torakotomia przednio-boczna jest optymalnym dostępem w przypadku większości guzów zlokalizowanych w klatce piersiowej,

dostęp szyjny jest korzystny dla nowotworów w centralnych częściach szyi,

dostęp szyjno-piersiowy z cięcia w kształcie litery L, zapewniający dobrą ekspozycję struktur naczyniowych i nerwowych (naczynia podobojczykowe, kręgowo, tętnica wewnętrzna szyjna, splot barkowy) jest optymalny dla NBL obejmującego wymienione dwa obszary, lub występującego na ich pograniczu [2,15].

Kluczowym elementem operacyjnego leczenia NBL jest proces odcięcia guza od naczyń krwionośnych. W operacji klasycznej opisuje się trzy fazy:

uwidocznienia naczyń krwionośnych (vessel display),

wypreparowania naczyń krwionośnych (vessel clearance),

usunięcie guza (tumour removal) [2].

W pierwszej fazie preparowanie rozpoczyna się od obwodu guza i kieruje się do wewnątrz, uwzględniając i uważając na anatomiczne położenie widocznych części naczyń krwionośnych, które przechodzą przez guz (w guzach prezentujących cechy IDRF) – takie postępowanie pozwala uzyskać widoczność co najmniej części obwodu każdego naczynia krwionośnego. Na tym etapie guz i przydanka błony naczyniowej są nacinane w celu przejścia do właściwej płaszczyzny preparowania (fr. „plan de clivage”). Druga faza obejmuje preparowanie w płaszczyźnie rozwarstwienia między guzem a błoną środkową, przesuwanie się wzdłuż długości odsłoniętego naczynia w 1–2-centymetrowych krokach, tym samym w pełni mobilizując naczynie od guza, gdzie przez cały czas założone są na naczynia dla bezpieczeństwa taśmy. W trzeciej fazie (identyfikacji i odizolowaniu głównych naczyń i struktur anatomicznych) guz usuwany jest maksymalnie doszczętnie, zazwyczaj w sposób fragmentaryczny [2,58]. Po zakończeniu resekcji NBL zakłada się klipsy naczyniowe cieniododatnie w celu oznaczenia najbardziej doczaszkowych, ogonowych, przyśrodkowych i bocznych brzegów łoża po guzie oraz dodatkowo oznacza się wszelkie obszary guza resztkowego [2]. W przypadku niewielkiego krwawienia, wycieku chłonki lub niepewnego zaopatrzenia drobnych naczyń krwionośnych lub/i chłonnych można zastosować środki hemostatyczne w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego wycieku chłonki lub podwiązać

naczynia chłonne [82–84]. Dyskusyjne jest również pozostawienie drenów chirurgicznych w łoży pooperacyjnej, co jest postępowaniem rekomendowanym przy przewidywanym znacznym ryzyku wycieku chłonki [82].

1.16.4. Guzy klepsydrowate

Guzy NBL w okolicy okołokręgosłupowej są bardzo szczególnymi guzami pod względem objawów klinicznych i ich rozpoznania. Często są to pacjenci z długotrwałym wywiadem w kierunku zaburzeń motoryki oraz unerwienia kończyn dolnych. Początkowo dzieci utykają, skarżą się na ból pleców czy bóle kończyn dolnych. W badaniu przedmiotowym obserwuje się osłabienie siły mięśniowej, zaniki mięśniowe w zakresie kończyn dolnych, niedowłady a nawet porażenia. Diagnostyka takiego pacjenta jest niespecyficzna, nieukierunkowana (lekarz rodzinny, pediatra, chirurg, ortopeda, rehabilitant), a rozpoznanie choroby stawiane jest po nawet kilku miesiącach od początku objawów [4]. Guzy w okolicy okołokręgosłupowej często wykazują inwazję do kanału kręgowego, co może powodować znaczne ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego z powodu krytycznego ucisku rdzenia kręgowego, które dodatkowo może być nasilone przez obrzęk samego guza lub krwawienie spowodowane wcześniejszą biopsją [3]. Jeśli w ciągu 48 godzin nie obserwuje się objawowej odpowiedzi na leczenie chemiczne, konieczna jest pilna dekompresja chirurgiczna rdzenia kręgowego – laminektomia / laminoplastyka / laminotomia [2,85]. Pilną laminektomię wykonuje się tylko u pacjentów prezentujących objawy neurologiczne z ucisku rdzenia kręgowego przez guz, z niedostateczną odpowiedzią na chemioterapię, która ma na celu wyłącznie redukcję masy guza i odbarczenie kanału kręgowego – nie ma uzasadnienia zabieg radykalny na tym etapie [3,61,86,87]. W kolejnym etapie, po kilku cyklach chemioterapii wykonuje się resekcję neurochirurgiczną z dostępu wewnątrzrdzeniowego [85].

1.16.5. Techniki małoinwazyjne w leczeniu NBL

Rola laparoskopii u dzieci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym nie została w pełni zdefiniowana. Techniki małoinwazyjne w chirurgii onkologicznej NBL są zarezerwowane wyłącznie dla ściśle określonej grupy pacjentów [88,89]. Rekomendacje IPSO zezwalają, by resekcja chirurgiczna w przypadku INSS (I, IIA, IIB o niskim ryzyku) oraz INRGSS (L1 o wielkości <5 cm) mogła być wykonana przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych (MIS – minimal invasive surgery) [2]. Laparoskopowa adrenaektomia jest już „złotym standardem” w wielu onkologicznych ośrodkach w przypadku małych guzów o średnicy poniżej 5 cm, bez

zajęcia loko-regionalnych węzłów chłonnych, w stadium L1 (wg INRGSS) czyli bez radiologicznych czynników ryzyka powikłań operacyjnych (IDRF) oraz w grupach niskiego lub pośredniego ryzyka [3].

Kwerendując można znaleźć opis przypadków wykorzystania technik endoskopowych wobec guzów w innych lokalizacjach niż nadnercze, a nawet guzów dwujamowych np. guza zlokalizowanego w przestrzeni zaotrzewnowej przekraczającego przeponę (resekcja ganglioneuroma piersiowo-brzusznego przez minimalnie inwazyjny dostęp zaotrzewnowy). Z dostępu laparoskopowego zaotrzewnowego dotarto do guza, następnie poprzez przeponę dotarto do piersiowej części masy guza, którą usunięto doszczętnie, ubytek w przeponie zeszyto. Nie odnotowano komplikacji śród- i pooperacyjnych, w kontrolnych badaniach nie uwidoczono nawrotu choroby. Ze względu na korzystne rozpoznanie histopatologiczne: *ganglioneuroma*, wideochirurgiczna resekcja była ostatecznym leczeniem. Wysunięto wniosek, iż laparoskopowy dostęp zaotrzewnowy pozwala na bezpieczną, minimalnie inwazyjną resekcję masy piersiowo-brzuszej bez naruszenia jamy brzusznej [90]. Ogólnie uważa się, że laparoskopowa/ torakoskopowa resekcja pierwotnego guza NBL umożliwia skuteczną miejscową kontrolę choroby w szerokim zakresie klinicznych sytuacji nerwiaka niedojrzałego, z dopuszczalną zachorowalnością [91]. Długość pobytu i czas powrotu do karmienia enteralnego po operacji i chemioterapii są istotnie niższe w grupie wideochirurgicznej w stosunku do grupy z zastosowaniem technik klasycznych [88]. Istotne jest, że nie wykazano istotnych różnic między dwiema grupami pod względem długości operacji i śródoperacyjnej utraty krwi, dlatego uważa się, że endoskopowa biopsja i usunięcie NBL są skutecznymi i wydajnymi procedurami chirurgicznymi u dzieci [88]. Wideochirurgia w leczeniu chirurgicznym NBL to technika uznana i wysoce skuteczna, dopuszczalna w przypadku chirurgicznego leczenia guzów przy braku IDRF lub bardzo ograniczonego występowania IDRF [3,39,91–93]. Opisywane jest też wykorzystanie chirurgii robotycznej w resekcji NBL, gdzie podkreśla się zalety trójwymiarowego widoku i elastycznego działania robota oraz możliwość precyzyjnego preparowania wzdłuż naczyń krwionośnych [89]. Doświadczenie i dobre wyniki leczenia w ośrodkach wykorzystujących roboty chirurgiczne potwierdzają, że chirurgia laparoskopowa wspomagana robotyką jest możliwa i w wyselekcjonowanej grupie pacjentów może być nawet korzystniejsza [89]. W kwalifikowaniu pacjenta z NBL do procedur z asystą robotyczną najważniejsze jest – poza prawidłowym zakwalifikowaniem guzów NBL do wideochirurgii – ścisłe przestrzeganie zasad chirurgii onkologicznej.

1.17. Przygotowanie i znieczulenie pacjenta do zabiegu

Znieczulenie i analgezja u pacjenta pediatrycznego z guzem NBL jest uzależniona ściśle od lokalizacji guza i zaplanowanego leczenia chirurgicznego, w tym dostępu chirurgicznego oraz rozległości resekcji guza [3]. W tej grupie pacjentów należy zwracać uwagę na zmiany fizjopatologiczne w układzie sercowo-naczyniowym, pokarmowym i odpornościowym wywołane przez nowotwór lub chemioterapię oraz dokładnie przygotować pacjenta do zabiegu, aby zoptymalizować monitorowanie śródoperacyjne i zminimalizować ryzyko powikłań [94]. Podkreśla się, że znieczulenie ogólne dziecka do resekcji NBL jest długotrwałe, wymaga dużego doświadczenia zespołu anestezjologicznego do ekstremalnie długich znieczuleń, podczas zabiegów z rozległym otwarciem jam ciała, ryzykiem masywnej utraty płynów ustrojowych, spadkiem perfuzji tkankowej oraz nagłych skoków ciśnienia pochodzenia hormonalnego (spowodowanego reaktywnością adrenergiczną guza) [8]. Pacjenci pediatryczni z NBL są znieczuleni do operacji NBL w dwóch głównych momentach na osi czasu leczenia: na początku choroby – podczas wstępnej diagnozy, celem biopsji chirurgicznej lub pierwotnej doszczętniej resekcji (w przypadku guzów zlokalizowanych niskiego ryzyka – up front resection) oraz po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej (zwykle po dwóch do czterech miesięcy) – celem doszczętniej resekcji (local tumour control) [3]. Kolejne zabiegi chirurgiczne mogą wynikać z nawrotu choroby. Powikłania chirurgiczne (zarówno wczesne jak i późne) jako przyczyna ponownej operacji mogą rozwinąć się w sposób nieprzewidywalny w dowolnym momencie leczenia – jako wynik krwawienia, zakażenia, niedrożności jelit lub dróg moczowych, perforacji lub przetoki [21,94].

Podstawowe badania przedoperacyjne obejmują komplet badań laboratoryjnych: pełną morfologię krwi, pełny profil biochemiczny (elektrolity, parametry czynności nerek i wątroby, panel krzepnięcia), poziom markerów nowotworowych (NSE, LDH oraz VMA i HVA w moczu – pomiar w momencie diagnozy i pomiar w trakcie przygotowań do operacji), badanie EKG

i badanie UKG.

Pacjenci z NBL poddani chemioterapii indukcyjnej będą wymagali w krótkim okresie przedoperacyjnym powtórnego wykonanie badań obrazowych. Zapewnienie bezruchu pacjenta, ograniczenie diagnostycznych artefaktów obrazowych oraz kontrola bólu i lęku wymaga sedacji. W tym celu stosowane są powszechnie leki: propofol, ketamina, midazolam, fentanyl, remifentanyl [94]. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o nadciśnieniu

tętnicznym u dzieci z chorobą nowotworową po sedacji ketaminą podczas badań obrazowych, stąd należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z hormonalnie czynnym guzem [95]. U pacjentów z NBL (szczególnie z chorobą wysokiego ryzyka) opisywana jest toksyczność chemioterapii (w tym megachemioterapii). Może ona wywołać szerokie i złożone spektrum objawów, które muszą być brane pod uwagę podczas przygotowania pacjenta do znieczulenia i zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo wpływ choroby pierwotnej lub przerzutowej często działa synergistycznie, wpływając na szpik kostny i funkcję sercowo-naczyniową [94]. Wśród dzieci poddawanych chemioterapii z powodu NBL powszechnie obserwuje się toksyczność żołądkowo-jelitową: długotrwałe nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha prowadzące do utraty masy ciała, zaburzeń wchłaniania, niewydolności przewodu pokarmowego, kacheksji. Dość często opisywana jest toksyczność nerkowa i wątrobowa, związana ze stosowaniem karboplatyny i cyklofosfamidu, mogąca wpływać na metabolizm niektórych środków znieczulających oraz mogąca upośledzać funkcję nerek. Każda toksyczność może być zwiększona wskutek chirurgicznej resekcji NBL, zwłaszcza w lokalizacji zaotrzewnowej guza. Zarówno ostre i przewlekłe zaburzenia czynności serca mogą wynikać nie tylko z kardiotoxyczności doksorubicyny, ale też z nadmiernego wydzielania katecholamin przez NBL, co może prowadzić do odwracalnej kardiomiopatii oraz powstania zmian strukturalnych w mięśniu sercowym, stąd zaleca się przedoperacyjną ocenę czynności serca (EKG, UKG) z pomiarem frakcji wyrzutowej lewej komory [94]. Chemioterapia mieloablacyjna i sam naciek szpiku kostnego przez chorobę przerzutową jest przyczyną toksyczności w szpiku kostnym i może skutkować niedokrwistością, leukopenią i trombopenią, co w przypadku braku wyrównania może czasowo zdyskwalifikować pacjenta od zabiegu chirurgicznego, a w przypadku trombocytopenii stanowić przeciwwskazanie do założenia cewnika epiduralnego [94–96].

Warunkiem dopuszczenia pacjenta do zabiegu jest zabezpieczenie masy krwinkowej i świeżego mrożonego osocza (ilość równoważna co najmniej jednej objętości krwi krążącej dziecka tj. 70–80 ml/kg mc.), co wynika z wysokiego ryzyka masywnego krwawienia śródoperacyjnego. Obowiązkowa jest także rezerwacja miejsca w oddziale wzmożonego nadzoru pooperacyjnego / intensywnej terapii dzieci. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów pediatrycznych z NBL nadnercza jest rzadko obserwowane w porównaniu z innymi guzami nadnercza (10 do 19% przypadków wszystkich rozpoznań NBL) [97] i może być spowodowane dwoma mechanizmami: uciskiem guza zaotrzewnowego na szypułę naczyniową nerki lub nadmierne wydzielanie katecholamin przez guz [98]. U pacjentów z guzem NBL hormonalnie czynnym i wywołującym nadciśnienie tętnicze, postępowanie przedoperacyjne obejmuje też

normalizację ciśnienia tętniczego. Do obowiązkowych badań zaliczamy echokardiografię serca dla ew. wykluczenia współistniejącej choroby serca [94]. Zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia krwi przez cały czas leczenia, aby ograniczyć powikłania sercowe, nerkowe i mózgowo, w tym uniknąć hipowolemii spowodowanej przewlekłym zwężeniem naczyń krwionośnych. Anestezjolog powinien być zawsze przygotowany na nagłe śródoperacyjne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego [99].

Najczęściej stosowanymi lekami do kontroli ciśnienia tętniczego w przypadku guzów wydzielających katecholaminy są antagoniści receptorów alfa1-adrenergicznych (fenoksybenzamina, fentolamina, prazosyna, doksazosyna) i blokery beta-adrenergiczne (atenolol, propranolol, labetalol) [94]. Fenoksybenzamina w połączeniu ze zwiększoną doustną płynoterapią jest opisywana jako skuteczna strategia w przygotowaniu przedoperacyjnym – reguluje ciśnienie krwi oraz rozszerza łożysko naczyniowe, działając antagonistycznie do katecholamin zwężających naczynia krwionośne oraz zmniejsza prawdopodobieństwo poresekcyjnej hipotensji. Blokery receptorów beta-adrenergicznych dodatkowo stosuje się w celu kontrolowania tachykardii spowodowanej katecholaminami i lekami, a doksazosyna może być zastosowana jako alternatywa dla fenoksybenzaminy, bo ma krótszy czas działania, rzadziej powoduje hipotensje poresekcyjną, arytmie oraz tachykardię odruchową [94,98,99]. Śródoperacyjne skoki ciśnienia w przypadku guzów NBL występują jeszcze rzadziej (u około 3–3,5% pacjentów). Największe prawdopodobieństwo ich wystąpienia obserwowane jest podczas indukcji znieczulenia i manipulacji chirurgicznych wobec guza. Skoki ciśnienia podczas zabiegu opanowywane są za pomocą krótko działających leków, m.in: antagonistów receptorów alfa1-adrenergicznych (np. urapidil), adenozyne, leków moczopędnych, antagonistów kanału wapniowego, nitroprusydka sodu, fentolaminy [94,99]. Przed zabiegiem, dla zwiększenia komfortu dziecka w okresie okołoperacyjnym i dla zmniejszenia bólu pooperacyjnego, można dziecku założyć cewnik epiduralny jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego, umożliwiającą zdecydowanie lepszą kontrolę bólu. Przeciwwskazania do znieczulenia zewnątrzoponowego obejmują trombocytopenię, leczenie heparyną oraz choroby lub operacje wewnątrz kanału kręgowego [96]. Podczas znieczulenia zewnątrzoponowego u pacjentów z guzami NBL szczególną uwagę należy zwrócić na chorych z guzami NBL wydzielającymi katecholaminy. Takim pacjentom należy zapewnić ścisły monitoring, ponieważ ten rodzaj znieczulenia predysponuje do wystąpienia wczesnego niedociśnienia pooperacyjnego, zwłaszcza po zastosowaniu w okresie przedoperacyjnym beta-blokerów [94]. W zależności od lokalizacji guza i jego rozległości można również wykonać regionalne blokady nerwowe pod kontrolą USG w różnych obszarach anatomicznych, które umożliwią i głęboką,

i powierzchowną analgezę oraz zabezpieczą efektywną kontrolę bólu pooperacyjnego w połączeniu ze znieczuleniem doustnym i dożylnym [94]. Monitoring podczas zabiegu powinien obejmować ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ). Maksimum bezpieczeństwa dla pacjenta zapewnia także pomiar czasowy (minutowy, godzinowy) diurezy. Operacje redukujące guzy NBL wymagają również zabezpieczenia co najmniej dwóch dostępów żylnych (często wykorzystywane są dojścia centralne, uprzednio założone z powodu prowadzenia chemioterapii – cewnik Broviaca, port naczyniowy). Przed rozpoczęciem zabiegu powinna być podana wyliczona dawka antybiotyku – zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem stosowania antybiotyków w profilaktyce okołoooperacyjnej. W przypadku dłuższych zabiegów dawki antybiotyku powtarza się [3,8,100].

1.18. Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne

Chirurgiczne resekcje obwodowych NBL są zazwyczaj zabiegami rozległymi, trudnymi technicznie oraz obciążonymi ryzykiem wystąpienia wielu powikłań [15]. Poziom ryzyka koreluje z:

- lokalizacją pierwotną guza,
- budową morfotyczną guza,
- prezentacją IDRf w przedoperacyjnym badaniu obrazowym,
- czasem trwania zabiegu,
- agresywnością chirurga (ta występuje w 5–25% wszystkich procedur) [4].

Chorzy z NBL IDRf (+) prezentują większe ryzyko operacyjne. Liczba IDRf jest istotna w przewidywaniu poważnych powikłań chirurgicznych [101]. We wczesnym okresie pooperacyjnym po rozległych zabiegach resekcji NBL możemy się spodziewać pooperacyjnej hipowolemii wewnątrznaczyniowej, wynikającej z ucieczki płynów do trzeciej przestrzeni oraz wycieku chłonki – takie następstwa operacji nie są definiowane jako powikłania, wymagają jednak ścisłego monitoringu diurezy i ciągłego pomiaru RR w ciągu pierwszych 1–2 dni pooperacyjnych [2]. Wznowienie żywienia dojelitowego zawierającego lipidy powinno być zlecone przed usunięciem drenów chirurgicznych (jeśli były założone). Takie postępowanie ma na celu rozpoznanie utajonych chłonnokotków [2,84].

Powikłania zabiegowe w leczeniu NBL możemy podzielić na:

- śródoperacyjne,
- wczesne – występujące do 30. dnia po zabiegu.

Zgodnie z rekomendacją międzynarodowej grupy badaczy, dla utworzenia ujednoliconego „Międzynarodowego Formularza Raportu Chirurgicznego Neuroblastoma” (INSRF), raportowanie powikłań podczas i po operacji NBL jest obowiązkowe [19].

Kluczowe ryzyko operacyjne związane z resekcją NBL, szczególnie z IDRF (+), wiąże się ze znacznym uszkodzeniem naczyń krwionośnych i niedokrwieniem trzewi z potencjalną śmiertelnością okołoperacyjną <0,5% [65]. Najczęstszym powikłaniem – obserwowanym u około 80% dzieci – jest znaczna utrata krwi (wymagająca przetaczania preparatów krwi). Rzadziej dochodzi do uszkodzenia dużych naczyń (szczególnie naczyń nerkowych powodujących niedokrwienie, zawał, martwicę nerki), nefrektomii (totalnej lub częściowej), resekcji innego niezmienionego chorobowo narządu. Częstość takich powikłań szacuje się do 10% wszystkich powikłań śródoperacyjnych [15]. Powikłania możemy podzielić ze względu na różnorodną lokalizację guza pierwotnego. W przypadku resekcji guza szyjnego spektrum powikłań operacyjnych obejmuje m.in. zespół Hornera, spowodowany przerwaniem współczulnego unerwienia oka między ośrodkiem w pniu mózgu a gałką oczną, charakteryzujący się ipsilateralnym zwężeniem szpary powiekowej (ptosis), zwężeniem źrenicy (miosis) oraz pozornym zapadnięciem gałki ocznej do oczodołu (enopthalmus). Tu warto podkreślić, iż zespół Hornera nie powinien być traktowany jako powikłanie chirurgiczne, ponieważ nieodłącznie jest związany z procedurą usunięcia guza, który powstał z odpowiadających za ewentualne wystąpienie zespołu Hornera struktur nerwowych. Jest zatem oczywistą konsekwencją resekcji lub też samego istnienia guza. Dodatkowo oprócz objawów ocznych, w przypadku uszkodzenia pnia współczulnego może dojść do upośledzenia wydzielania potu na części twarzy po zajętej stronie (anhidrosis) oraz do rozkurczu mięśniówki naczyń skórnych twarzy. Potencjalne powikłania pooperacyjne, które mogą pojawić się przy resekcji NBL szyjno-piersiowego obejmują uszkodzenie nerwów (np. nerwu błędnego, nerwu przeponowego lub splotu ramiennego), naczyń krwionośnych oraz obserwuje się również odemę opłucnową [15]. Zespół Hornera jest również możliwym powikłaniem resekcji guzów zlokalizowanych w śródpiersiu górnym przy uszkodzeniu zwoju gwiazdzistego (ganglion stellatum).

W przypadku uszkodzenia przewodu piersiowego, przy zabiegu resekcji zmian w śródpiersiu możemy zaobserwować chłonkotok (chylothorax) lub przy resekcji zmian w jamie brzusznej chłonkobrzusze (chylous ascites), w szczególności podczas preparowania i usunięcia zaotrzewnowych węzłów chłonnych, wokół przewodu piersiowego lub cisterna chyli. Ryzyko pooperacyjnego chłonkotoku wzrasta wraz z rozległością zabiegu [102].

Rekomendowanym leczeniem chłonnokotoku jest postępowanie zachowawcze, które nie powinno zagrażać leczeniu onkologicznemu i jego wynikom [2].

Resekcja guzów dolnego tylnego śródpiersia i niektórych guzów klatki piersiowej i jamy brzusznej (szczególnie guzów klepsydrowatych wnikających do kanału kręgowego), niesie ze sobą ryzyko niedowładu lub paraliżu wtórnego do niedokrwienia rdzenia kręgowego z powodu bliskości guza do tętnicy Adamkiewicza (AoA) [2]. AoA jest tętnicą umiejscowioną wewnątrz otworu kręgowego kręgosłupa, która zazwyczaj zaczyna się między kręgiem T9 a T12 i jest odgałęzieniem lewej tętnicy międzyżebrowej lub lędźwiowej. Po odgałęzieniu naczynie to biegnie do przodu i dogłowowo wzdłuż rdzenia kręgowego, gdzie łączy się z tętnicą kręgową przednią formując kształt zakrzywionej spinki do włosów. Celem zminimalizowania ryzyka pooperacyjnej paraplegii wtórnej do niedokrwienia kręgosłupa po jatrogennym uszkodzeniu AoA, zaleca się identyfikację położenia tętnicy i ocenę jej związku z guzem wykonując przedoperacyjną angiografię kręgosłupa, która obecnie jest radiologicznym złotym standardem obrazowania AoA [15,103]. W przypadku najczęściej występujących guzów NBL nadnerczy lub zwojów współczulnych w górnej części jamy brzusznej – rozpoznawanych w zaawansowanych stadiach z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych para-aortalnych, okołoaortalnych i międzynaortalnych – obserwuje się często encasement dużych pni naczyniowych i nerwowych w tej okolicy. Resekcje guzów prawostronnych predysponują do uszkodzenia żyły czczej dolnej oraz szypuły naczyniowej nerki prawej. W resekcjach guzów NBL po stronie lewej można spodziewać się uszkodzenia aorty, pnia trzewnego (CA – celiac axis), tętnicy krezkowej górnej (MSA – mesenteric superior artery) oraz naczyń wnęki nerki lewej [18]. Ze względu na zajęcie ww. struktur naczyniowych w tym regionie, uszkodzenie pni naczyniowych jest stosunkowo często występującym powikłaniem resekcji NBL [18,58]. Uporczywa biegunka może wynikać z autonomicznego odnerwienia jelita cienkiego, szczególnie w wyniku resekcji NBL zaotrzewnowego, zlokalizowanego wokół CA i SMA [104,105].

Spośród wszystkich IDRF najczęściej obserwowana jest inwazja szypuły naczyniowej nerkowej, dodatkowo jest ona najmniej wrażliwa na leczenie chemiczne [47]. Stąd przy każdej próbie doszczętnej resekcji NBL z zajęciem nerek, istnieje ryzyko zawału nerki. Skutkiem może być częściowa lub całkowita nefrektomia [2]. Do powikłań w postaci uszkodzenia lub utraty nerki dochodzi nawet w 15% przypadków resekcji NBL z zajęciem szypuły naczyniowej nerek [15]. W tzw. postaci centralnej, gdzie obie szypuły naczyniowe są objęte przez guz, takie powikłanie jest wysoce prawdopodobne [106]. Nieco niższy odsetek niezamierzonej częściowej lub całkowitej nefrektomii (wynoszący 5–9%) jest podawany przy resekcji NBL

nadnerczy bez zajęcia szypuły naczyniowej nerki [65]. W wytycznych leczenia zaawansowanych guzów NBL z IDRF (+) zaleca się zachowanie nerki zawsze wtedy, gdy tylko jest to możliwe [2]. Można znaleźć doniesienia potwierdzające, że nefrektomia całkowita vs. NSS (nephron sparing surgery) nie ma wpływu na zmniejszenie częstości nawrotu nowotworu a także na OS (overall survival), natomiast funkcja nerek (wyrażona w GFR) była zmniejszona w grupie nefrektomii vs. w grupie operacji oszczędzającej nerkę [107]. Czyli – główną przyczyną uszkodzenia nerki przy resekcji guzów NBL jest uszkodzenie szypuły naczyniowej nerki, co powoduje krytyczne lub częściowe niedokrwienie całej nerki. Dlatego tak bardzo istotne jest jak najbezpieczniejsze wydzielenie naczyń nerkowych z nacieku nowotworowego. Reasumując – nefrektomie związane z resekcją NBL wynikają częściej (jak wcześniej podkreślono) z operacyjnego uszkodzenia szypuły naczyniowej nerki i jej wtórnego niedokrwienia niż z samego nacieku nowotworowego i braku możliwości doszczętnej resekcji lub GTR (ze względu na rozległość i lokalizację guza). Nefrektomia częściowa (NSS) nie będzie w tym przypadku procedurą korzystniejszą w aspekcie zaoszczędzenia nerki, ale będzie procedurą bezpieczniejszą, bo ryzyko uszkodzenia szypuły naczyniowej nerki będzie zdecydowanie mniejsze [107]. Z piśmiennictwa wynika, że zajęcie głównych naczyń (zdefiniowane jako IDRF (+) ma związek ze zwiększonym ryzykiem nefrektomii i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Niektórzy autorzy opisują jako powikłanie także następcze zwężenie moczowodu [2,107]. W guzach NBL z IDRF (+) generującymi zwiększone ryzyko nefrektomii wskutek konieczności operatywy na szypule naczyniowej nerki – w wyniku objęcia i zwężenia naczyń nerkowych może dochodzić do opóźnionego wydalania moczu, wodonercza, nowotworowej inwazji szypuły naczyniowej oraz torebki nerki [106]. Te istotne czynniki ryzyka powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu wszelkich decyzji chirurgicznych w procesie kwalifikowania pacjenta do resekcji doszczętnej lub GTR [2]. Okołonerkowe resekcje NBL niosą potencjalne ryzyko powikłań odległych, kiedy (w wyniku śródoperacyjnego urazu szypuły naczyniowej nerki) dochodzi stopniowo do martwicy i zaniku tej nerki (tzw. Vanishing kidney). Na początku dobrze widoczna nerka może stopniowo zanikać w diagnostyce obrazowej (głównie sonograficznej). Dodatkowo operacje zaawansowanych NBL z obecnymi IDRF w wymienionej lokalizacji brzusznej wiążą się z potencjalnym ryzykiem uszkodzenia śledziony oraz/lub trzustki [15]. Guzy NBL miednicy zwykle prezentują mniej IDRF, co czyni zabieg resekcji guza łatwiejszym technicznie. Podobnie z wynikami leczenia tych guzów – są one lepsze niż w guzach NBL w pozostałych lokalizacjach (obejmujących naczynia biodrowe czy będące w sąsiedztwie splotu lędźwiowo-krzyżowego). Resekcje mogą być powikłane uszkodzeniem tych struktur, co może prowadzić do znacznej

utrąty krwi, porażenia nerwu kulszowego, nietrzymania moczu, stolca i pęcherza neurogennego, osłabienia kończyn dolnych i opadania stopy wtórnego do uszkodzenia korzeni nerwowych L4-S1 [2]. Ryzyko powikłań przy takich resekcjach NBL wynosi 15–35% [108]. Jeżeli podczas operacji NBL niezbędne jest preparowanie w pobliżu korzeni nerwów krzyżowych, procedura chirurgiczna powinna być ograniczona do podejścia jednostronnego [2].

Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania trwałych uszkodzeń neurologicznych po resekcji NBL zlokalizowanego w miednicy i ogólnie korzystną charakterystykę biologiczną tych guzów, postępowanie chirurgiczne nie powinno być zbyt agresywne [2]. Z powikłań pooperacyjnych raportowane są też wysięki do jam opłucnowych, zaburzenia drożności przewodu pokarmowego – ileus/subileus (spowodowane zrostami jelitowymi), stany infekcyjne oraz nadciśnienie tętnicze [3,4,39].

Podsumowując – rekonwalescencja pooperacyjna po resekcji NBL powinna być szybka i nie powinna znacząco opóźniać wznowienia leczenia uzupełniającego [2].

1.19. Rokowanie

Rokowanie w przypadkach NBL jest uzależnione jest od wielu aspektów i jest często bardzo trudne do oceny. Prognozowane rokowanie opiera się m.in. na:

- ocenie typu histopatologicznego guza,
- ocenie potencjału biologicznego określanego za pomocą narzędzi genetyki molekularnej,
- ocenie stopnia zaawansowania guza [2].

W rokowaniu w NBL zwraca uwagę wysoka korelacja między amplifikacją protoonkogenu N-Myc a niekorzystną histologią [3]. Występowanie wielu kopii DNA o sekwencji nukleotydów N-Myc w miejscu, gdzie w chromosomie zlokalizowany jest protoonkogen stanowi najsilniejszy marker złej prognozy [4]. Występowanie w materiale biopsyjnym NBL powyżej 10 kopii genu rokuje bardziej agresywne biologiczne zachowanie guza. Do *signum mali ominis* w NBL zalicza się również:

1. utratę alleli chromosomu 1p (delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 p) i 11q,
2. naddatek długiego ramienia chromosomu 17q,
3. ploidię czyli zawartość DNA w komórkach NBL [51].

Ploidia w NBL wykazuje silne prognostyczne implikacje, szczególnie u dzieci poniżej 2. roku życia w stadium zaawansowanej choroby nowotworowej. Wykorzystując cytometrię przepływową do oznaczania indeksu DNA, wyróżniono guzy:

- diploidalne,
- hiperploidalne,
- pseudoploidalne [51].

Wykazano, że u noworodków i niemowląt indeks DNA=1 skojarzony jest z guzami o niskim stadium zaawansowania, natomiast guzy pseudodiploidalne rokują niekorzystnie. Hiperdiploidia guza u najmłodszych koreluje z wysoką chemiowrażliwością guza [3,8,11,25]. Najlepsze rokowanie dotyczy pacjentów z grupy niskiego ryzyka, z guzem miejscowym (stopnie I i II wg INSS), guzem resekcyjnym (bez IDRF), guzem o korzystnej charakterystyce histologiczno-biologiczno-genetycznej oraz u niemowląt z NBL w stopniu IV-S lub guzem wrodzonym bez negatywnych czynników ryzyka. Nieco gorsze rokowanie obserwuje się u dzieci z NBL o pośrednim ryzyku, z guzem w stopniu III (INSS) oraz niemowląt z guzem w stopniu IV – pod warunkiem braku czynników niekorzystnych prognostycznie. Najgorzej rokujący pacjenci to dzieci z NBL które ukończyły 1. rok życia, z grupy wysokiego ryzyka, z guzami w stopniu zaawansowania III i IV (INSS) o niekorzystnej histologii i biologii, z obecnością amplifikacji genu N-MYC [3,38,39,109].

Wyleczalność niemowląt z guzami w stopniu zaawansowania I, II, III (INSS) bez amplifikacji genu N-Myc jest bardzo wysoka i szacuje się na powyżej 90%; u dzieci po ukończeniu 1. roku życia jest niższa i wynosi ok. 70% [15]. U części najmłodszych pacjentów można zaobserwować samoistną regresję nowotworu [3], szczególnie stadium I oraz IV-S o korzystnej genetyce oraz bez amplifikacji N-Myc. Niestety – u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, z guzami w stopniu IV zaawansowania, o niekorzystnej charakterystyce histologiczno-molekularnej, pomimo stosowania coraz intensywniejszych protokołów chemioterapii (chemioterapia ablacyjna) połączonych z radykalnymi resekcjami oraz autologicznym przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotwórczych, rokowanie jest nadal niepomyślne, a wyniki leczenia są niezadowalające. Tylko ok. 30% pacjentów z tej grupy uzyskuje długoletnie przeżycie [8–10,110].

2. Założenia i cele pracy

2.1. Założenia pracy

Na przestrzeni ostatnich 30 lat doniesienia naukowe wskazują na znaczną poprawę wyników leczenia NBL m.in., dzięki wprowadzeniu udoskonaleń w klasyfikacji ryzyka, dokładniejszemu zrozumieniu biologii i genetycznych podstaw nerwiaka niedojrzałego oraz dzięki wprowadzeniu postępowania terapeutycznego uzależnionego od strategii leczenia stratyfikowanego (które implikuje bardziej intensywne, multimodalne podejścia do pacjentów sklasyfikowanych do grupy o wysokim ryzyku, w przypadku guzów o stopniach zaawansowanych) [36,111]. Niestety – leczenie zaawansowanych postaci NBL wciąż pozostaje wyzwaniem dla zespołów onkologicznych, hematologicznych, chirurgicznych, pediatrycznych i radiologicznych. Szczególnie guzy NBL w stopniu zaawansowania III i IV (INSS), zwłaszcza z obecnością IDRF, stwarzają chirurgom istotne trudności operacyjne [46]. Doszczętne mikroskopowe resekcje (RO) są zwykle niemożliwe, jednak usunięcie powyżej 90% masy guza w procedurze GTR (Gross Total Resection) znacząco poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów [15,18].

Właśnie dlatego kapitalne znaczenie ma dokładna ocena masy resztkowej po zabiegu resekcji guza NBL, która będzie determinować pooperacyjny następny schemat postępowania terapeutycznego. Opinia chirurga czy śródoperacyjna dokumentacja fotograficzna zdecydowanie nie są obiektywne. Kontrola doszczętności resekcji NBL w procedurze GTR z wykorzystaniem obrazowania masy resztkowej w TK/MR jest obecnie obowiązującym i standardowym elementem protokołu terapeutycznego, ale czas wykonania kontrolnej diagnostyki obrazowej nie jest ściśle określony. Aktualnie brak jest jednolitych wytycznych kontroli doszczętności resekcji NBL po zabiegu GTR oraz brakuje jednorodnych kryteriów kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do wyboru metody obrazowania pooperacyjnego (TK/MR). Szczególnie brakuje ściśle wyznaczonego terminu w okresie pooperacyjnym, w którym wykonane badanie obrazowe oceniałoby w sposób maksymalnie obiektywny masę

resztkową guza. Ramy czasowe kontroli doszczętności drogą obrazowania TK/MR zazwyczaj mieszczą się pomiędzy bezpośrednim okresem pooperacyjnym a 3 miesiącem po resekcji NBL. Także sam dobór techniki operacyjnej resekcji guza, leczenie pooperacyjne, leczenie powikłań i algorytm badań kontrolnych są najczęściej oparte na doświadczeniu operatora i stanie indywidualnym pacjenta. I nawet kiedy taktyka postępowania w ocenie masy resztkowej NBL autoryzowana jest decyzjami wieloosobowego konsylium, to nadal obarczona jest znacznym poziomem braku obiektywizmu. Niezwykle przydatny w wyborze dalszego postępowania leczniczego w NBL byłby ogólnie przyjęty, usystematyzowany algorytm postępowania.

Obecnie diagnostyka obrazowa w okresie pooperacyjnym jest wykonywana u pacjentów w różnym okresie od zabiegu. Postępowanie diagnostyczno-kontrolne zwykle uzależnione jest od stanu pacjenta, doświadczenia i preferencji leczącego ośrodka onkologicznego oraz schematu przyjętego przez lekarzy prowadzących. Ponadto wybór terminu oceny masy resztkowej po zabiegu GTR jest podyktowany dostępnością do danej metody obrazowania w ośrodku leczącym. Różnie bywa też z dostępnością anestezjologa do sedacji bądź pełnego znieczulenia celem wykonania badań obrazowych.

Dotychczas najczęściej stosowana ocena masy resztkowej w TK/MR była dokonywana przed rozpoczęciem radioterapii, najczęściej pomiędzy 1. a 3. miesiącem po zabiegu. Niestety, jest to czas, kiedy nakładają się na siebie wytwórcze procesy naprawcze w łożu pooperacyjnej, dalsza odpowiedź na chemioterapię i/lub wczesna wznowa procesu nowotworowego. Przy tak szerokich ramach czasowych (3 miesiące), gdy na ocenę doszczętności po resekcji NBL w procedurze GTR ma już wpływ wiele czynników i procesów, takie opóźnienie w pooperacyjnym badaniu obrazowym zdecydowanie zmniejsza wiarygodność w ocenie masy resztkowej guza.

Postępowanie diagnostyczne, zaproponowane w części badawczej niniejszej rozprawy, stanowi propozycję ustalenia bardziej precyzyjnego algorytmu kontrolnego w ramach oceny doszczętności resekcji NBL w protokole GTR jeszcze przed rozwojem procesów regeneracyjnych, przed wznowieniem chemioterapii oraz przed możliwością rozwoju jakiegokolwiek wznowy. Takie warunki spotykamy w okresie pierwszego pooperacyjnego tygodnia.

Przyjęto założenie badawcze, że dokonana narzędziami informatycznymi, wczesna pooperacyjna kontrola tomograficzna (WKT) – jeszcze przed potencjalnym rozwojem procesów reparacyjnych – mogłaby w znacznym stopniu zobiektywizować ocenę GTR. To pozwoliłoby na precyzyjniejsze alokowanie pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej i – w konsekwencji – wpłynęłoby na poprawę wyników leczenia.

2.2. Cel pracy

1. Ocena przydatności WKT – Wczesnej Kontroli Tomograficznej (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) do maksymalizowania obiektywności oceny doszczętności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu NBL.
2. Ocena przydatności wybranej metody obliczania masy resztkowej guza do maksymalizowania obiektywności oceny doszczętności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu neuroblastoma.
3. Prospektywna prognoza wpływu WKT – Wczesnej Kontroli Tomograficznej (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) na bardziej precyzyjną alokację pacjentów po operacji GTR leczonych z powodu neuroblastoma do właściwej ścieżki terapeutycznej.

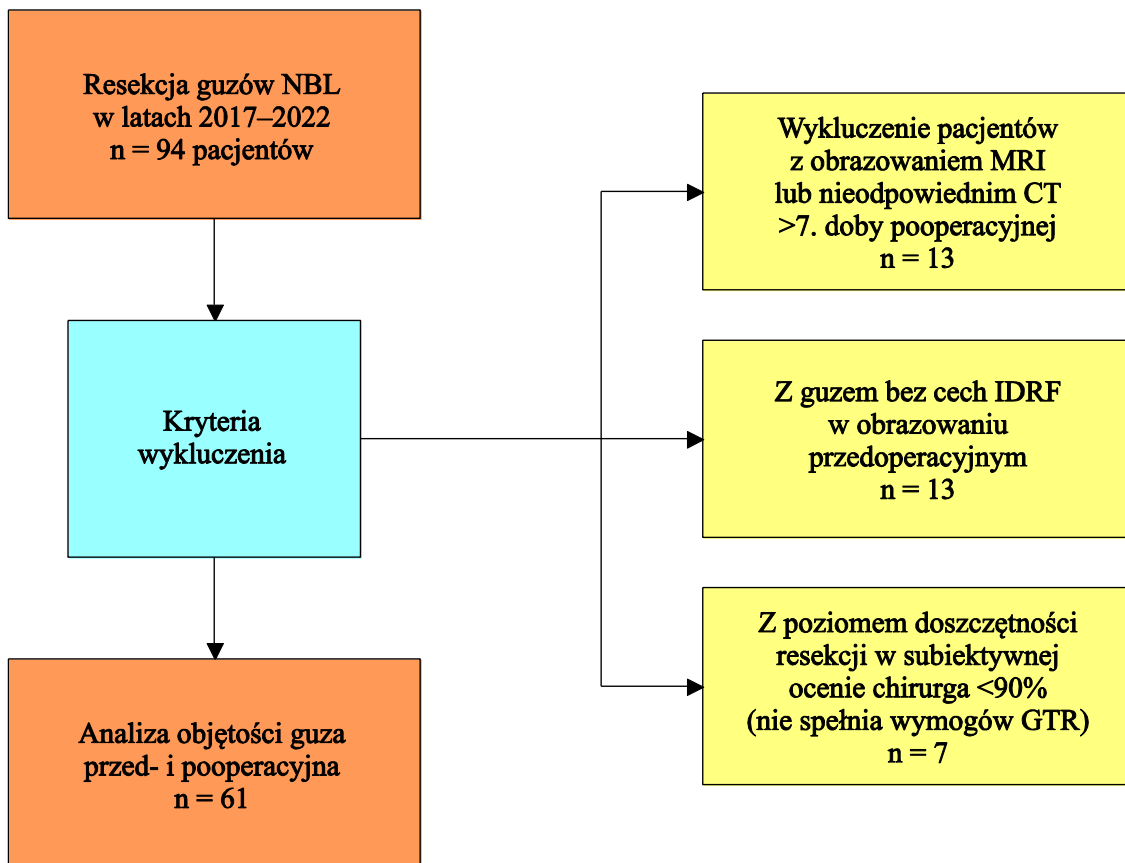
3. Materiał i metody

3.1. Materiał badawczy

Rozprawa obejmuje analizę wyników wczesnej kontroli tomograficznej (WKT) pola operacyjnego po zabiegu GTR z powodu NBL z wykorzystaniem MDCT (Multidetector CT) z kontrastem Omnipaque 350, wykonanej do 7. dnia pooperacyjnego u dzieci leczonych w Dolnośląskim Szpitalu Specjalistycznym im. T. Marciniaka we Wrocławiu w Oddziale Chirurgii Dziecięcej.

Do badania włączono 61 dzieci leczonych z powodu NBL, operowanych w latach 2017–2022. Do trialu zakwalifikowano wyłącznie pacjentów, u których operator subiektywnie ocenił poziom doszczętności powyżej 90% (**GTR**). U tych pacjentów wykonano następnie WKT pooperacyjną doszczętności zabiegu do 7. doby pooperacyjnej wyłącznie. Kwalifikacja do programu badawczego oparta była wyłącznie na subiektywnej ocenie GTR – pacjenci zostali włączeni do grupy badanej bez względu na lokalizację guza czy stadium zaawansowania choroby nowotworowej. Warunkiem włączenia była obecność przynajmniej jednego radiologicznego czynnika powikłań operacyjnych (IDRF).

Pacjenci, u których kontrola tomograficzna pola operacyjnego była wykonana po ukończeniu 1. tygodnia pooperacyjnego oraz pacjenci, u których kontrola doszczętności zabiegu wykonana była z wykorzystaniem innej niż TK/MR metody obrazowania, podlegali kryteriom wykluczenia. Kryteriami wykluczenia objęto także pacjentów z guzem bez IDRF, gdzie planowanym zabiegiem była resekcja doszczętna.

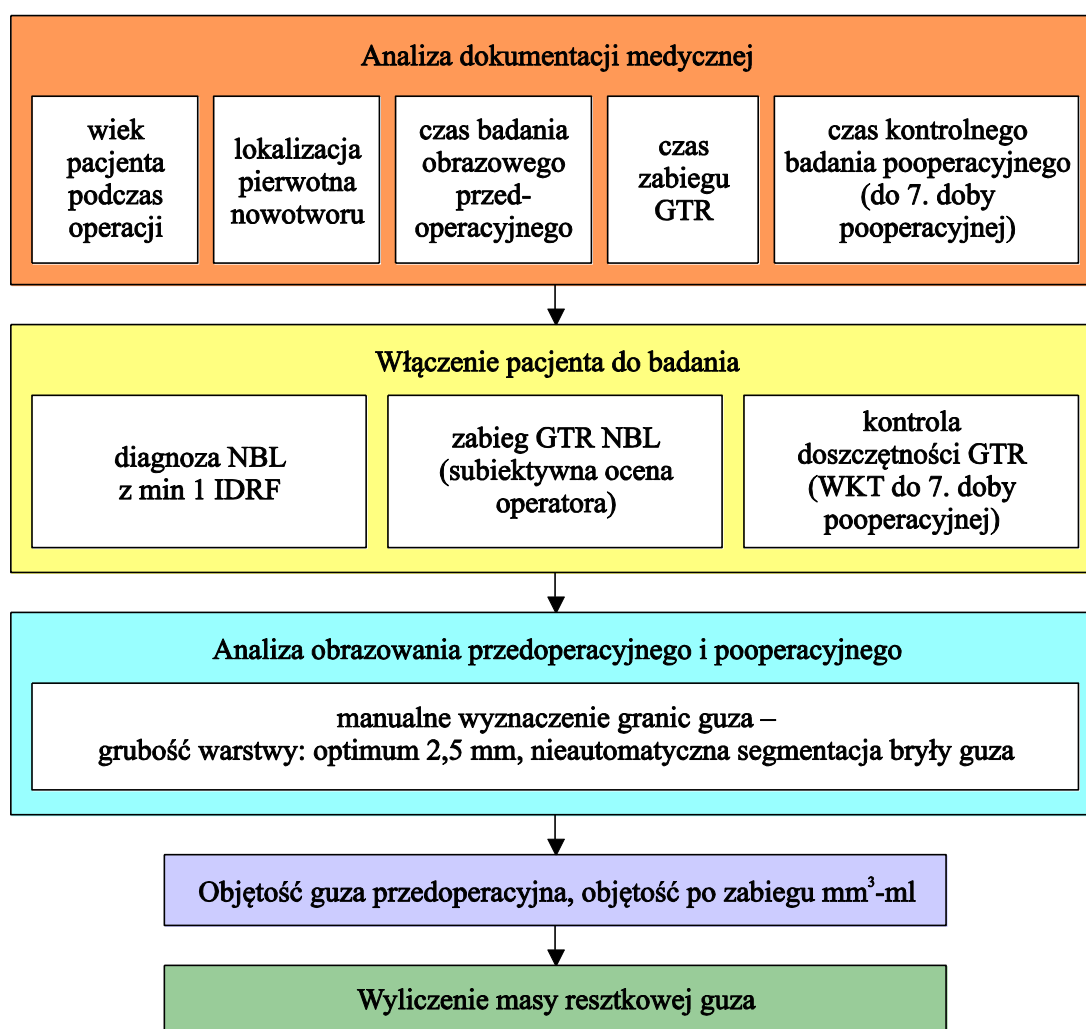


Rycina 3. Przebieg selekcji pacjentów i kwalifikacji do badania z uwzględnieniem kryteriów wykluczenia

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wyraziła zgodę na realizację projektu badawczego u dzieci poddanych zabiegowi GTR z powodu NBL. Wniosek zaopiniowano pozytywnie przed przystąpieniem do projektu (Opinia Komisji Bioetycznej Nr KB-584/2020 z dnia 28.09.2020).

Dane obrazowe każdego pacjenta (przedoperacyjne i pooperacyjne) zostały wprowadzone do biblioteki ITK (Insight Toolkit) – SNAP dla przeprowadzenia naukowej analizy obrazu. ITK to wieloplatformowa biblioteka typu open source, zapewniająca programistom szeroki pakiet narzędzi programowych do analizy obrazu. Opracowany za pomocą ekstremalnych metodologii programowania, ITK opiera się na sprawdzonej, zorientowanej przestrzennie architekturze przetwarzania, segmentacji i rejestracji obrazów naukowych w dwóch, trzech lub więcej wymiarach. Dzięki zastosowaniu analizy obrazowania w ITK stworzono podstawę dla przyszłych powtarzalnych badań obliczania masy resztkowej guza oraz utworzono repozytorium podstawowych algorytmów (do obliczania masy początkowej guza, a następnie masy rezydualnej po GTR neuroblastoma). Zdecydowano o nieautomatycznej segmentacji

obrazów względem gęstości pikseli, ponieważ najczęściej oceniane obrazy dotyczyły guzów nowotworowych po interwencji chirurgicznej (stan po biopsji / resekcji) lub / i stan po leczeniu chemicznym, co wpływało znacząco na morfologię guza i automatyczna metoda zaznaczania granic guza byłaby obciążona zbyt dużym marginesem błędu. W sposób manualny wyznaczono granice każdego guza, przyjmując grubość warstwy 2,5 mm jako optimum. Następnie dokonano manualnej segmentacji bryły każdego guza i obliczono sumaryczną objętość w mm³ jako sumę wysegmentowanych vokseli, które następnie przeliczono na ml. Po uzyskaniu objętości guza przedoperacyjnego oraz objętości po zabiegu GTR neuroblastoma, obie wartości porównano obliczając różnicę, stanowiącą masę resztkową guza.



Rycina 4. Etapy badania: 1. Analiza dokumentacji medycznej; 2. Kwalifikacja pacjenta do badania; 3. Analiza obrazowania TK przedoperacyjnego i pooperacyjnego, wyliczenie masy resztkowej po GTR.

3.2. Metodyka badań

Opiekunowie prawni pacjentów (zwykle rodzice) wyrazili zgodę na uczestnictwo w badaniu oraz zostali poinformowani o poufności wszelkich danych osobowych oraz o publikacji wyłącznie wyników badań grupowych (*vide* formularz zgody). Badanie rozpoczynano od analizy dokumentacji medycznej, zawierającej dane:

wiek pacjenta podczas operacji,

lokalizację pierwotną nowotworu,

czasy: badania obrazowego przedoperacyjnego, zabiegu operacyjnego oraz kontrolnego badania pooperacyjnego (do 7. doby po zabiegu włącznie).

Przeanalizowano również rozpoznania histopatologiczne, amplifikację N-Myc, powikłania pooperacyjne, cechy IDRF oraz czasy przeżycia pacjentów.

Ze szczególną dokładnością analizowano każdy protokół leczenia operacyjnego, uwzględniając trudności śródoperacyjne oraz potencjalną możliwość lub nie subtotalnej resekcji guza NBL (subiektywna ocena chirurga dotycząca spełnienia kryteriów GTR). Przeanalizowano także śródoperacyjną dokumentację fotograficzną, dostępną u większości pacjentów, dla porównania subiektywnej opinii o doszczętności zabiegu chirurga przeprowadzającego zabieg GTR neuroblastoma oraz późniejszych wyliczeń masy rezydualnej na podstawie opracowanego algorytmu za pomocą ITK-SNAP.

3.3. Metody statystyczne

Bazę danych przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym Excel firmy Microsoft. Analizę statystyczną wykonano korzystając z komputerowego pakietu Statistica wersja 13. W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności $P \leq 0,05$.

Ze względu na to, że badane parametry ciągłe miały rozkład daleki od normalnego (test W Shapiro-Wilka, $p \leq 0,05$) i niejednorodną wariancję (test Levene'a, $p \leq 0,05$) dane ilościowe przedstawiono jako mediana (M) oraz dolny (25Q) i górny (75Q) kwartyl $M (25Q \div 75Q)$. Analizę równości średnich w grupach zależnych przeprowadzono testem kolejności par Wilcoxon. Analizę częstości występowania w grupie przeprowadzono testem chi-kwadrat z odpowiednią liczbą stopni swobody χ^2_{df} ($df = (m-1) * (n-1)$), gdzie m – liczba wierszy, n – liczba kolumn).

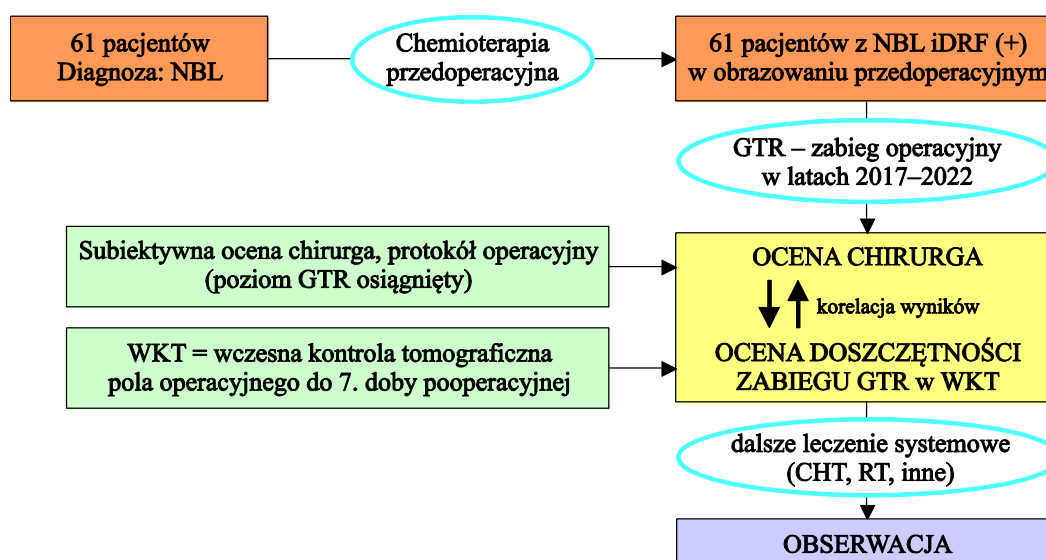
Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Spearmana (R).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy

4.1.1. Opis grupy

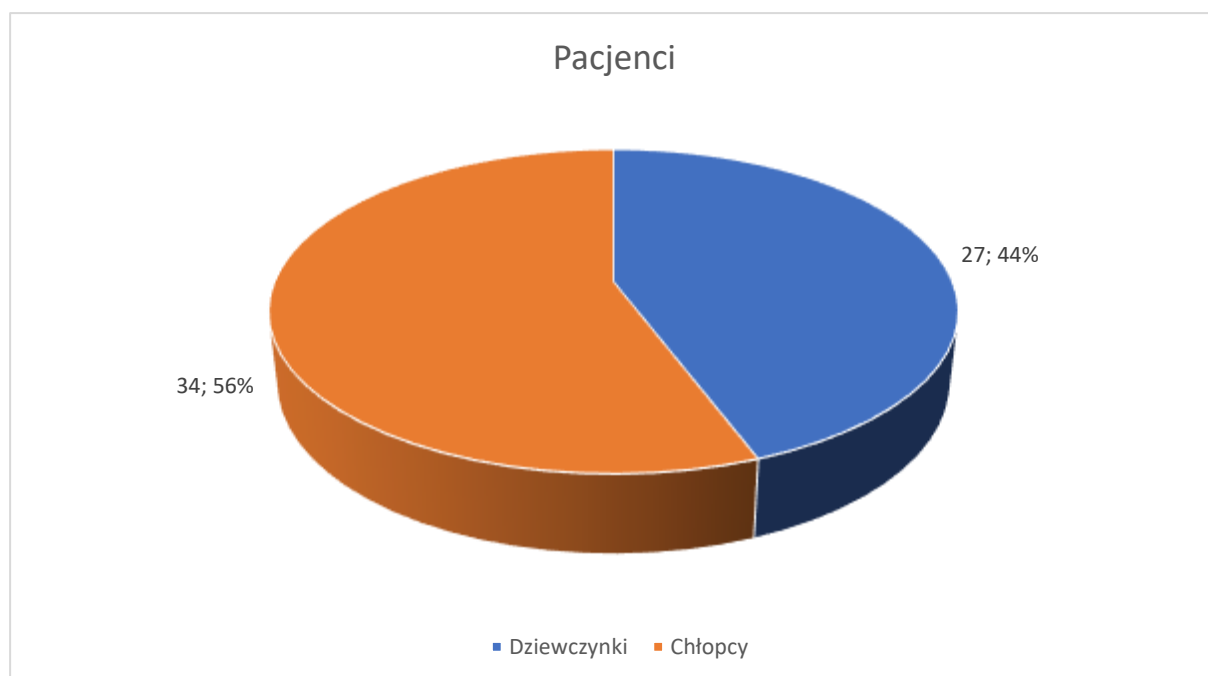
Badaniem objęto 61 dzieci leczonych operacyjnie z powodu zaawansowanych postaci NBL, zakwalifikowanych do zabiegu resekcji NBL po wstępnym leczeniu chemicznym, po którym zredukowana po chemioterapii masa guza wykazywała w obrazowaniu przedoperacyjnym TK przynajmniej jedną cechę IDRF. Analizowani pacjenci byli leczeni w Oddziale Chirurgii Dziecięcej w Dolnośląskim Szpitalu Specjalistycznym im. T. Marciniaka we Wrocławiu. Byli to pacjenci, u których – zgodnie z założeniami projektu badawczego – wykonano wczesną kontrolę tomograficzną pola operacyjnego MDCT (Multidetector CT z kontrastem Omnipaque 350) do 7. dnia (włącznie) po zabiegu.



Rycina 5. Opis grupy analizowanych 61 pacjentów, poddanych przedoperacyjnemu leczeniu chemicznemu, następnie po wykazaniu przynajmniej jednej IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym i kwalifikacji do zabiegu GTR, ocenionego przez chirurga oraz na podstawie doszczętności GTR w WKT

4.1.2. Płeć

Wśród badanych pacjentów było 34 chłopców (56% badanych) oraz 27 dziewczynek (44% badanych).



Rycina 6. Płeć pacjentów

4.1.3. Wiek

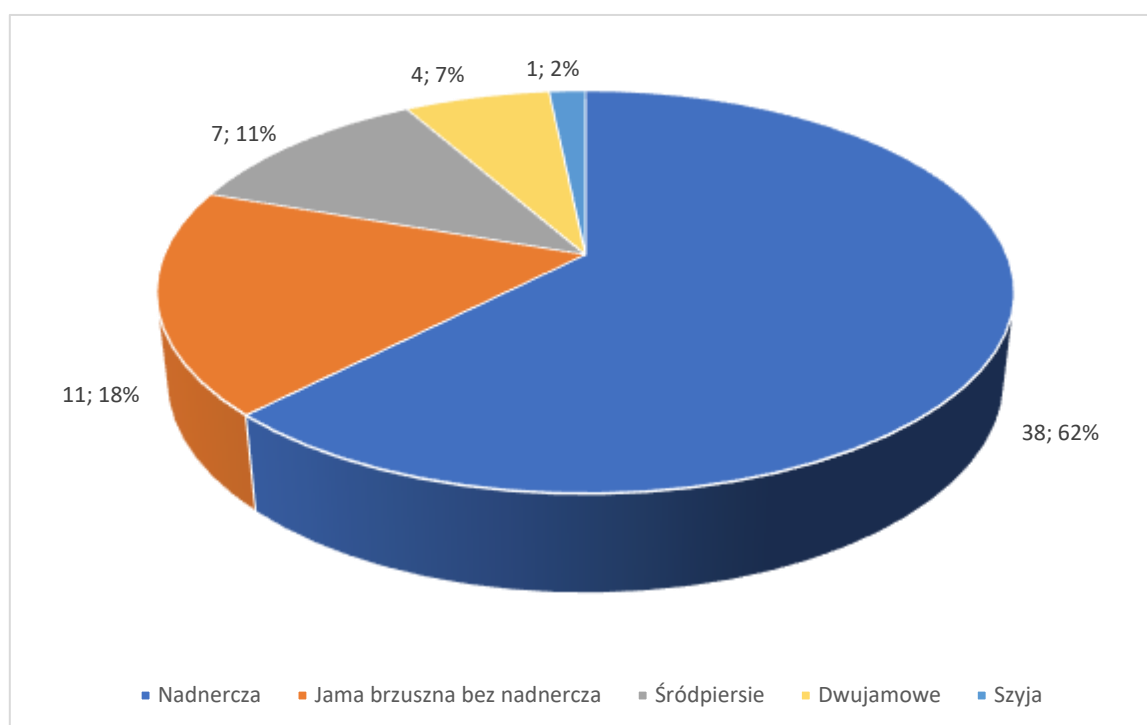
Badani pacjenci w chwili oceny byli w przedziale wiekowym od 2 miesiąca do 13 lat (M = 2 lata; 25Q = 7 miesięcy; 75Q = 3 lata).

Tabela 6. Przedział wiekowy oraz mediana i średnia wieku analizowanych pacjentów

N	Wiek						
	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	SD
61	2,00	2,00	0,17	13,00	0,67	3,00	2,11

4.1.4. Lokalizacja guza pierwotnego

Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego było nadnercze (u 38 dzieci – 62,3% grupy). Drugim w kolejności umiejscowieniem guza była jama brzuszna (z wyłączeniem nadnerczy) – 11 pacjentów czyli 18% badanej grupy. U 7 pacjentów (11,5%) guz umiejscowiony był w śródpiersiu. Pozostałe lokalizacje to guzy NBL obejmujące dwie jamy ciała u 4 dzieci (6,6% – 3 guzy brzuszno-piersiowe oraz 1 szyjno-piersiowy). U jednego dziecka (1,6%) guz NBL zlokalizowany był na szyi.



Rycina 7. Lokalizacja guza pierwotnego w grupie analizowanych pacjentów

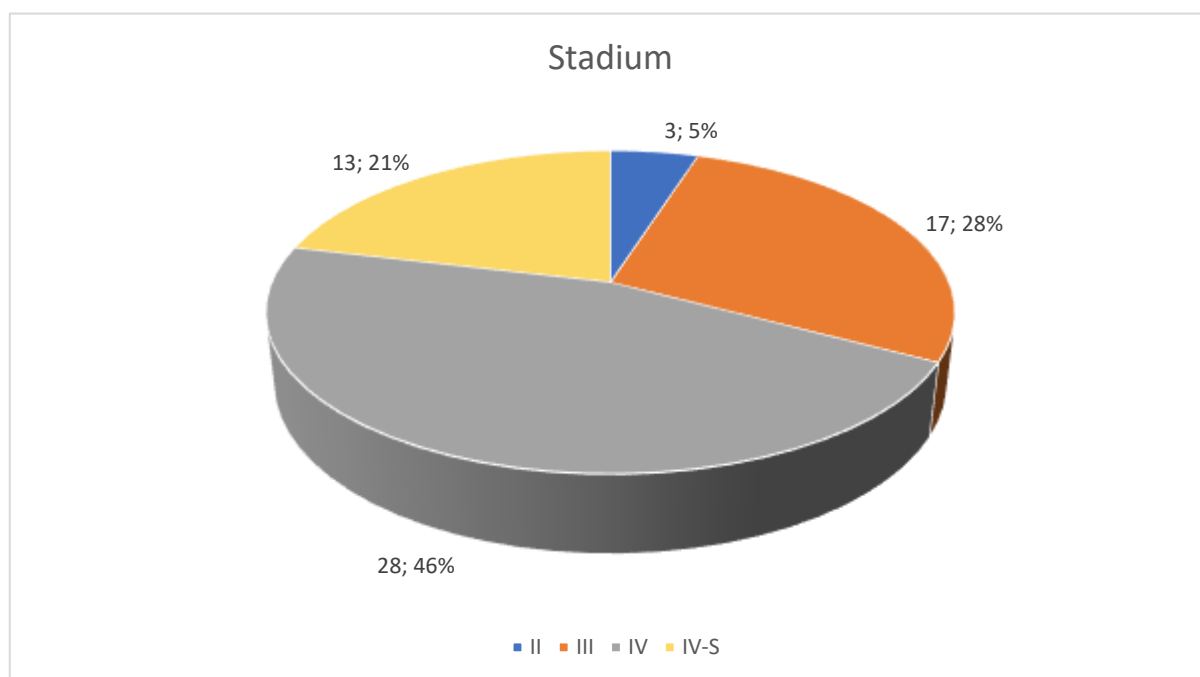
Tabela 7. Lokalizacja guza pierwotnego w grupie analizowanych pacjentów

Lokalizacja	Liczba	%
szyja	1	1,6
śródpiersie	7	11,5
jama brzuszna bez nadnercza	11	18,0
nadnercza	38	62,3
dwujamowe	4	6,6

4.1.5. Stadium zaawansowania guza

Przeanalizowano badaną grupę pod kątem stopnia zaawansowania. Najliczniejszą grupę pacjentów stanowiły dzieci z rozpoznaniem NBL w stadiach zaawansowanych (wg INSS):

- stadium IV 28 przypadków (45,9%)
- stadium III 17 dzieci (27,9%)
- stadium IV-S 13 niemowląt (21,3%)
- stadium II 3 przypadki (4,9%)



Rycina 8. Stadium zaawansowania guza w grupie analizowanych pacjentów

Tabela 8. Stadium zaawansowania NBL zgodnie z klasyfikacją INSS w grupie analizowanej pacjentów

Stadium zaawansowania	Liczba	%
II	3	4,9
III	17	27,9
IV	28	45,9
IV-S	13	21,3

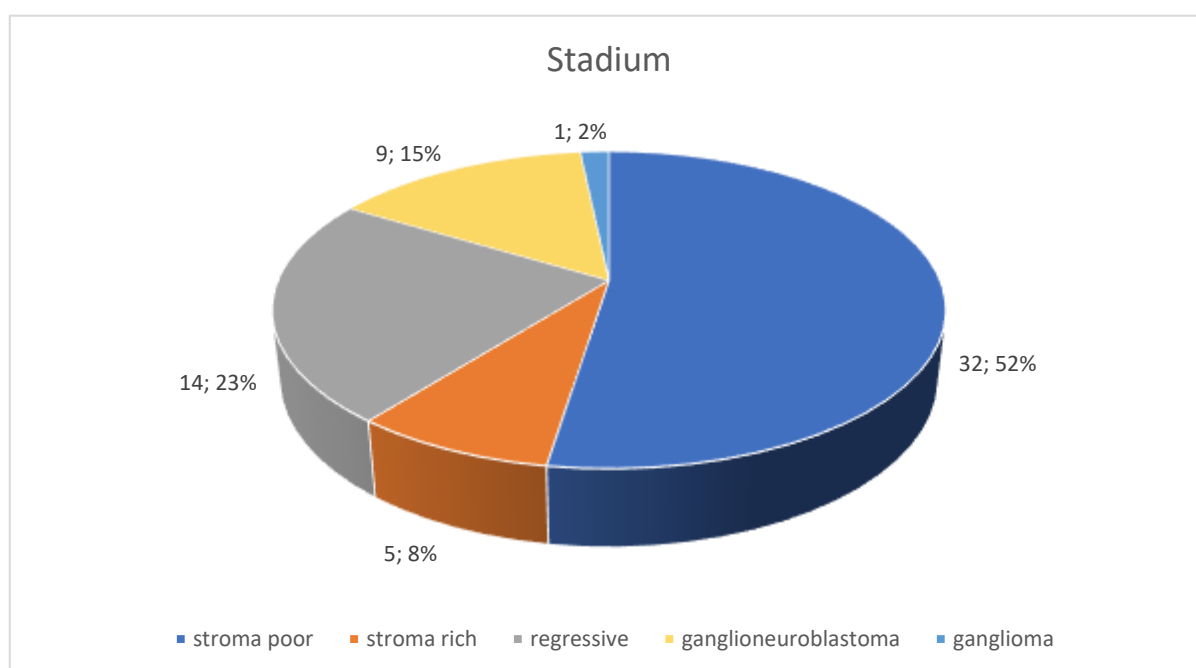
Guzy zlokalizowane w stadium I zaawansowania (wg INSS) odpowiadały najczęściej stadium L1 (wg INRGSS) i nie wykazywały cech IDRF, dlatego podlegały kryterium wykluczenia i nie były w tym badaniu analizowane.

4.1.6. Rozpoznanie histopatologiczne

NBL stwierdzono u 32 dzieci (32 dzieci – 52,5%) jako rozpoznany histopatologicznie guz niezróżnicowany, ubogopodścieliskowy (stroma poor) NBL. U 14 pacjentów (23%) guz był regresywny, po wstępnym leczeniu chemicznym – chemioterapii neoadjuwantowej. U 9 dzieci (14,8%) rozpoznano ganglioneuroblastoma. W 5 przypadkach (8,2%) mikroskopowo guz miał cechy dojrzewania, w preparatach opisany był jako wysokozróżnicowany, bogotopodścieliskowy. U 1 pacjenta (1,6%) potwierdzono ognisko ganglioneroma.

Wynik badania histopatologicznego podzielono na 5 grup:

1. guz niezróżnicowany lub o niskim stopniu zróżnicowania; guz ubogopodścieliskowy (stroma poor);
2. guz o wysokim stopniu zróżnicowania, mikroskopowo z cechami dojrzewania, bogotopodścieliskowy (stroma rich);
3. guz regresywny, po chemioterapii neoadjuwantowej, z ogniskami martwicy;
4. ganglioneuroblastoma;
5. ganglioneuroma, z cechami guza łagodnego.



Rycina 9. Rozpoznanie histopatologiczne guza w grupie analizowanych pacjentów

Tabela 9. Rozpoznanie histopatologiczne w grupie analizowanych pacjentów

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba	%
Stroma poor/ poorly differentiated lub undifferentiated	32	52,5
Stroma rich/ differentiating/ed	5	8,2
regressive	14	23,0
ganglioneuroblastoma	9	14,8
ganglioma	1	1,6

4.2. Wyniki

Po uzyskaniu zgody na realizację projektu badawczego Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Opinia Komisji Bioetycznej Nr KB-584/2020 z dnia 28.09.2020), przeprowadzono niniejszy projekt badawczy i po dokonaniu analizy zebranych danych uzyskano następujące wyniki:

4.2.1. Wyniki kontroli tomograficznej

Kontrolne badanie TK doszczętności zabiegu GTR wykonano u pacjentów pomiędzy 1. a 7. dobą po zabiegu (włącznie) z medianą $M=6$ ($5\div 7$).

Tabela 10. Doba pooperacyjna, w której wykonano wczesną kontrolę tomograficzną pola operacyjnego po zabiegu GTR NBL

N	DOBA TK						
	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	SD
61	5,59	6,00	1,00	8,00	5,00	7,00	1,71

Objętość przedoperacyjna guzów wynosiła mediana $M = 26220 \text{ mm}^3$ ($15730\div 42350$), natomiast objętość pooperacyjna $M = 1340 \text{ mm}^3$ ($270\div 3700$).

Dla każdego pacjenta obliczono doszczętność wykonanego zabiegu GTR, która dla całej grupy łącznie wynosiła w grupie: średnia = 5,59, M = 95%, 25Q = 86,5%, 75Q = 97,8%¹.

4.2.2. Doszczętność resekcji

Doszczętność resekcji podzielono na 3 grupy (I grupa – doszczętność resekcji 95–100%; II grupa – doszczętność 90–94%; III grupa – doszczętność poniżej 90%). Zabieg u 30 pacjentów (co stanowiło 49,2% wszystkich analizowanych) został zakwalifikowany do grupy I, u 9 pacjentów (14,8%) doszczętność zabiegu wynosiła 90–94% (grupa II) oraz u 22 dzieci (36,1%) zabieg, pomimo subiektywnej kwalifikacji chirurga do GTR, nie spełnił kryteriów GTR (resekcja poniżej 90%) – III grupa.

Tabela 11. Podział na 3 grupy doszczętności resekcji w analizowanej grupie pacjentów

Grupa	Doszczętność GTR w %	Liczba	Procent
Grupa I	95–100	30	49,2
Grupa II	90–94	9	14,8
Grupa III	<90	22	36,1

4.2.3. Przykłady badań obrazowych

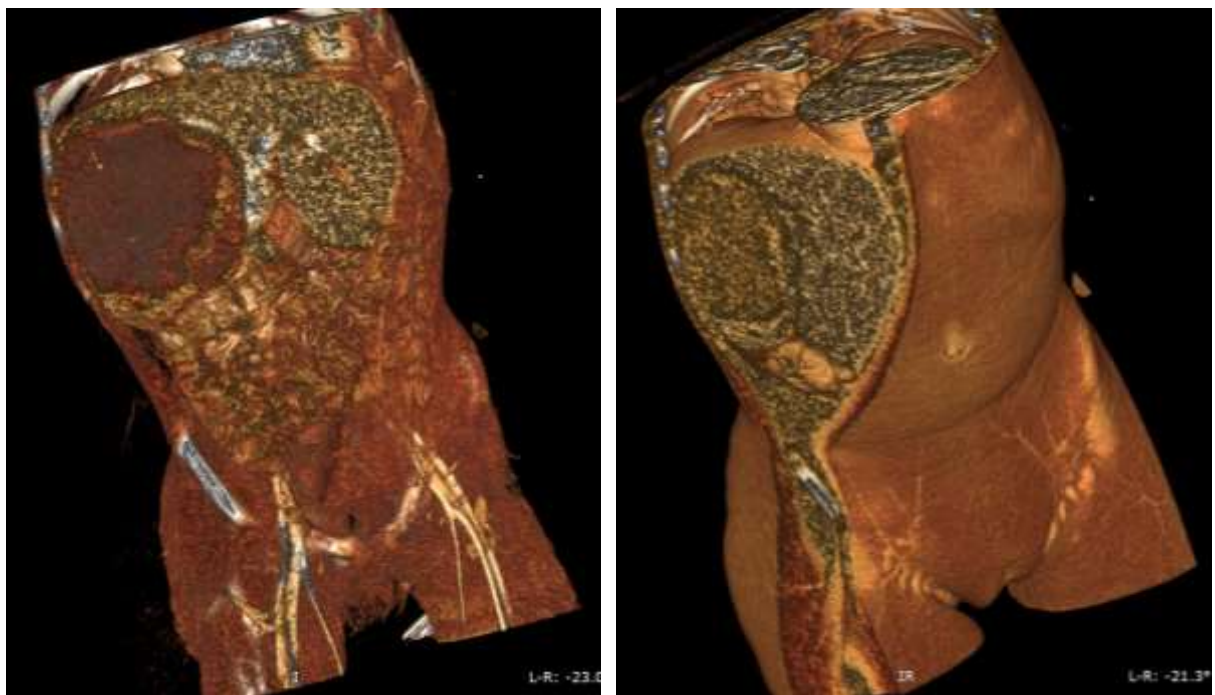
Poniżej zamieszczono przykłady badań obrazowych przedoperacyjnych (TK) oraz analizy wolumetrycznej guzów przedoperacyjnych i pooperacyjnych mas resztkowych, zakwalifikowanych do 3 grup doszczętności resekcji. Dla każdej z grup:

Grupa I (95-100%) – przykład: 4-letnia dziewczynka z ogromnym guzem nadnercza prawego (przedoperacyjna objętość guza wynosiła: 341300.00 mm³) z obecnością jednego IDRF – encasement szypuły naczyniowej nerki prawej, z rozpoznaniem histopatologicznym ganglioneuroblastoma, bez amplifikacji N-Myc, poddana została zabiegowi resekcji guza, którą chirurg pooperacyjnie zakwalifikował jako resekcję spełniającą warunki GTR; w WKT potwierdzono doszczętność resekcji na poziomie 100%.

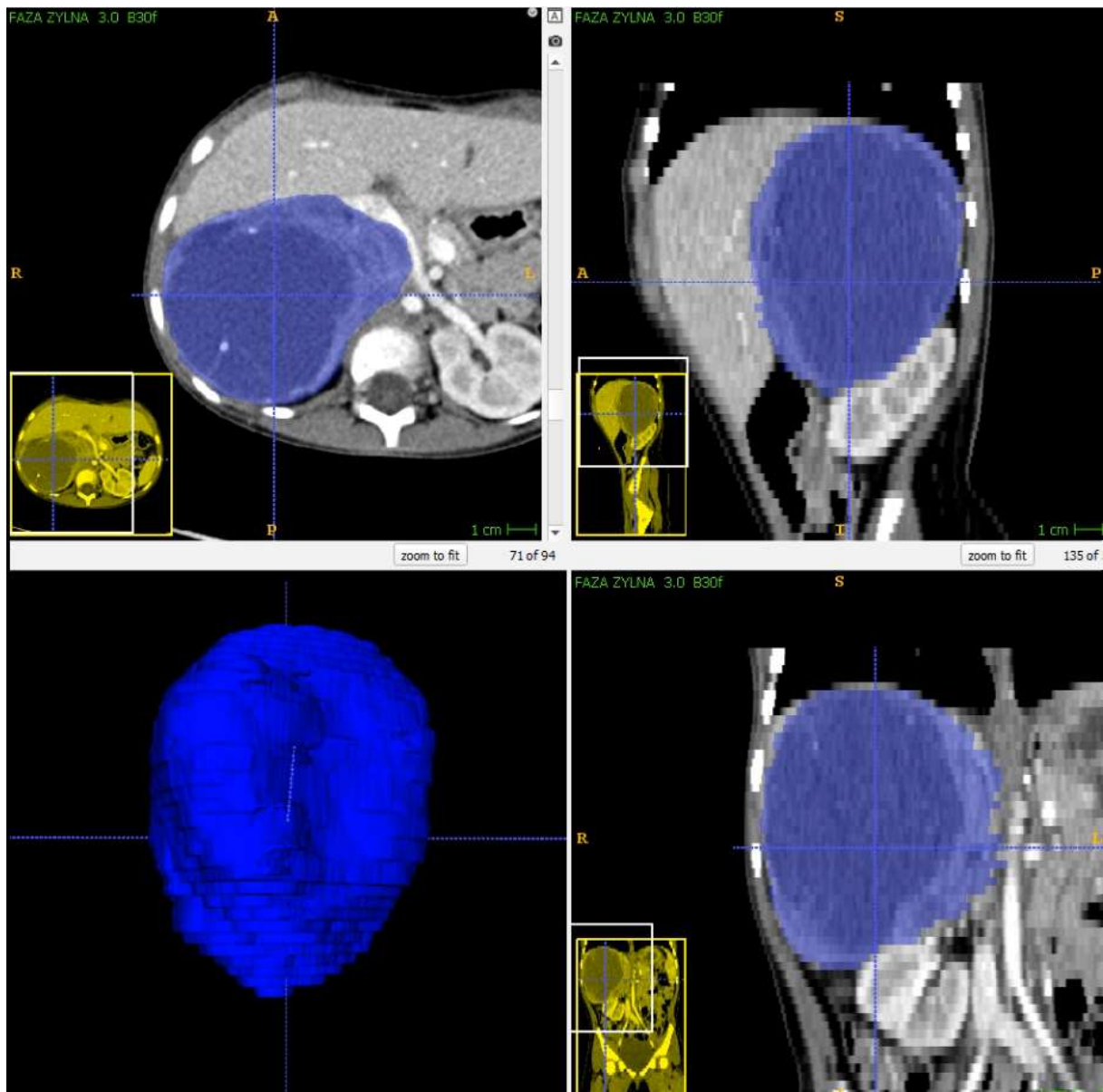
¹ Dane ilościowe przedstawiono jako mediana (M) oraz dolny (25Q) i górny (75Q) kwartył M (25Q÷75Q).



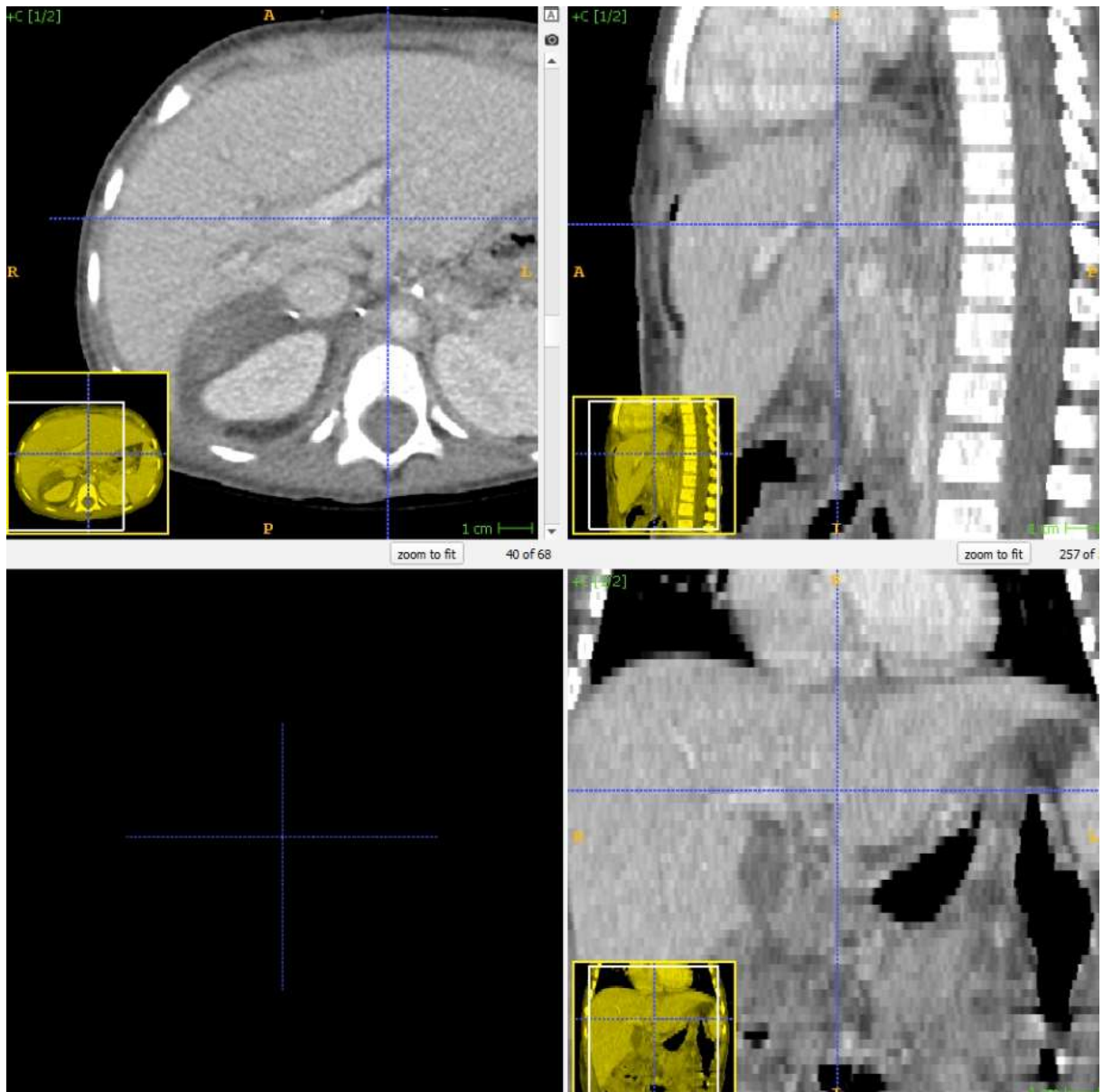
Rycina 10. TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego, z obecnością jednego IDRf-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.



Rycina 11. Rekonstrukcja 3D obrazowania przedoperacyjnego przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza, z obecnością jednego IDRf-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.



Rycina 12. Objętość guza $v=341300.00 \text{ mm}^3$, w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego z obecnością jednego IDRf-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.

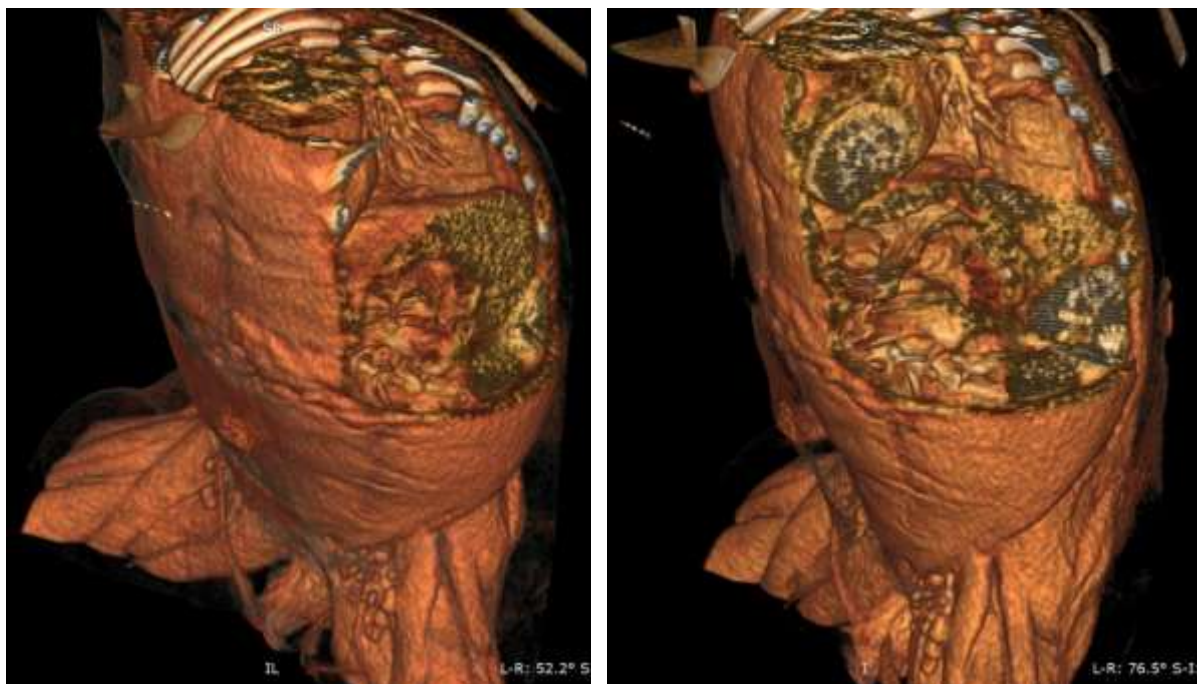


Rycina 13. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego z obecnością jednego IDRf-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej; nie uwidoczniiono masy resztkowej guza, doszczętność GTR = 100%.

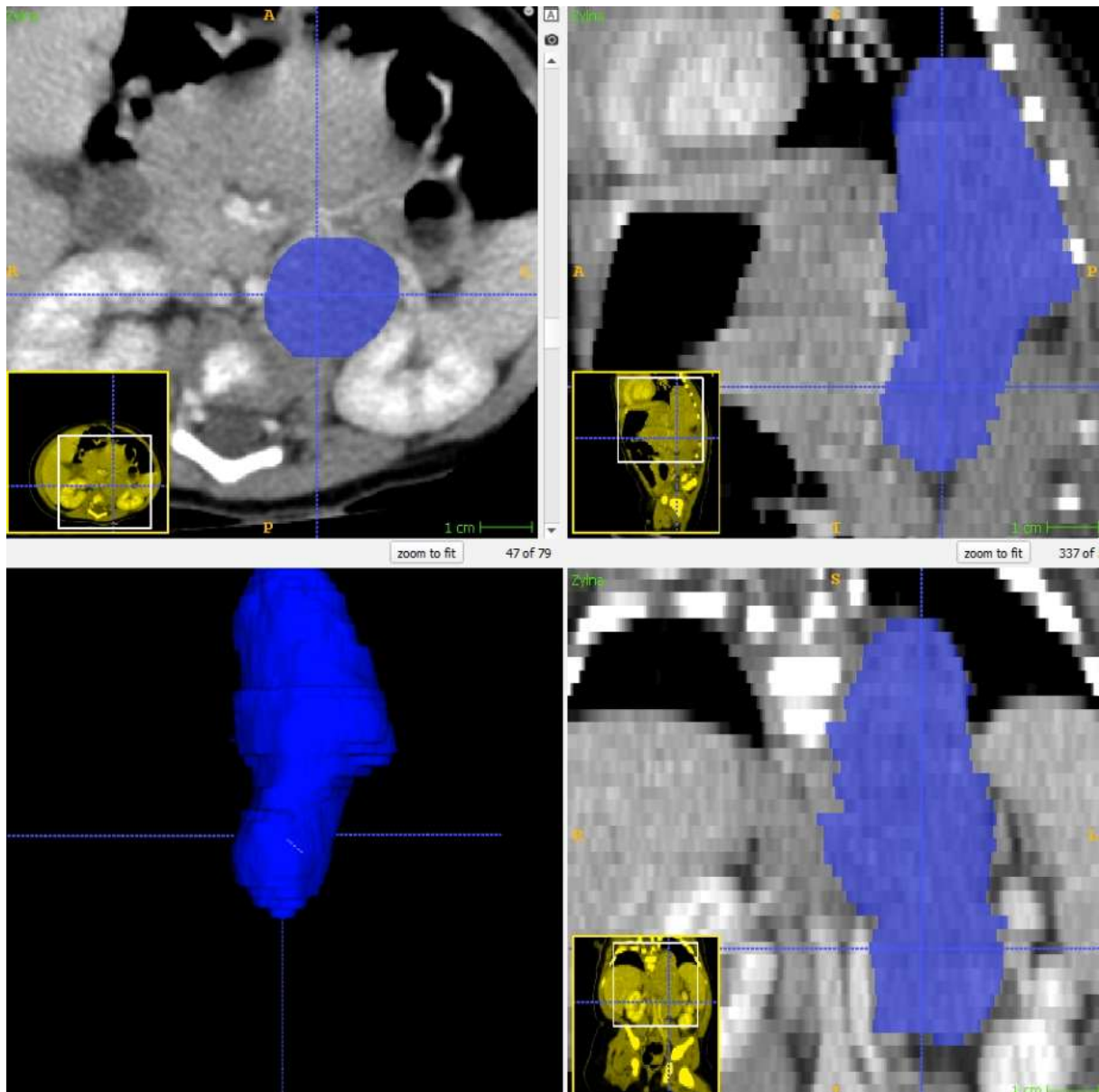
Grupa II (90–94%) – przykład: roczna dziewczynka z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony (przedoperacyjna objętość guza wynosiła: 43420.00 mm³) z rozpoznaniem histopatologicznym Neuroblastoma stroma poor, differentiating type, bez amplifikacji N-Myc; u której wykonano resekcję subiektywnie ocenioną przez chirurga na poziomie doszczętności GTR. WKT wykazała resekcję na poziomie 94% z objętością masy resztkowej guza wynoszącą 2605 mm³.



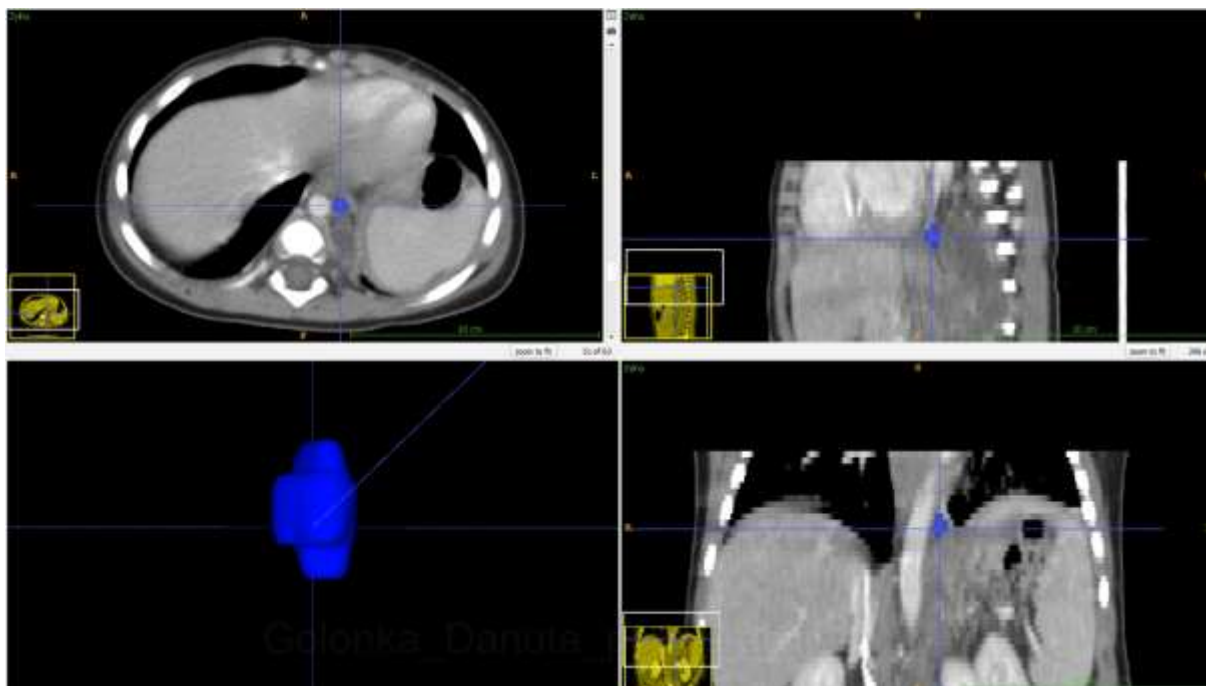
Rycina 14. TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony.



Rycina 15. Rekonstrukcja 3D obrazowania przedoperacyjnego przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłównie od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRf, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony.

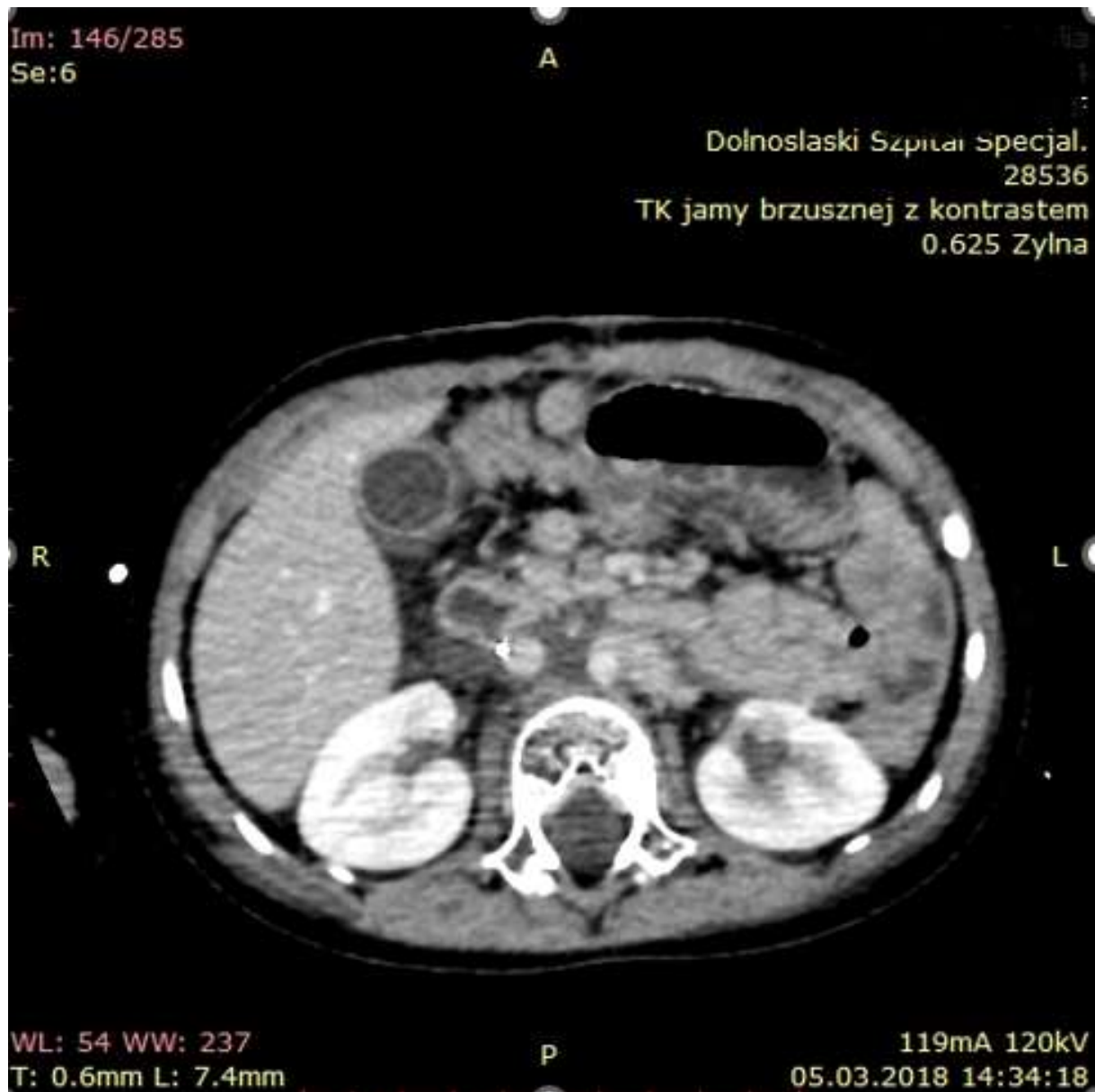


Rycina 16. Objętość guza $v=43420.00 \text{ mm}^3$, w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłównowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony.

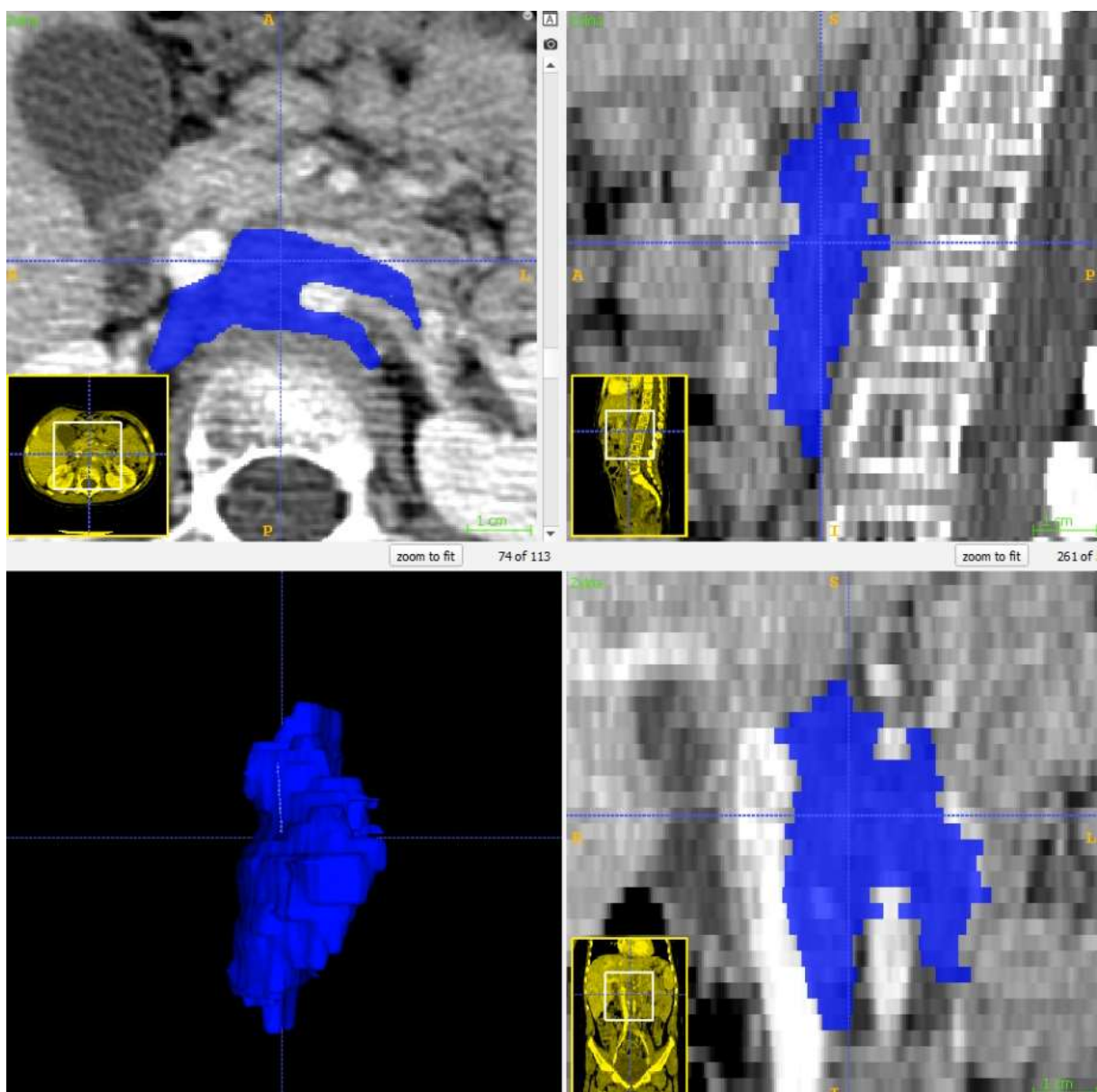


Rycina 17. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony. Objętość pooperacyjna guza= 2605mm³, doszczętność zabiegu na poziomie 94%.

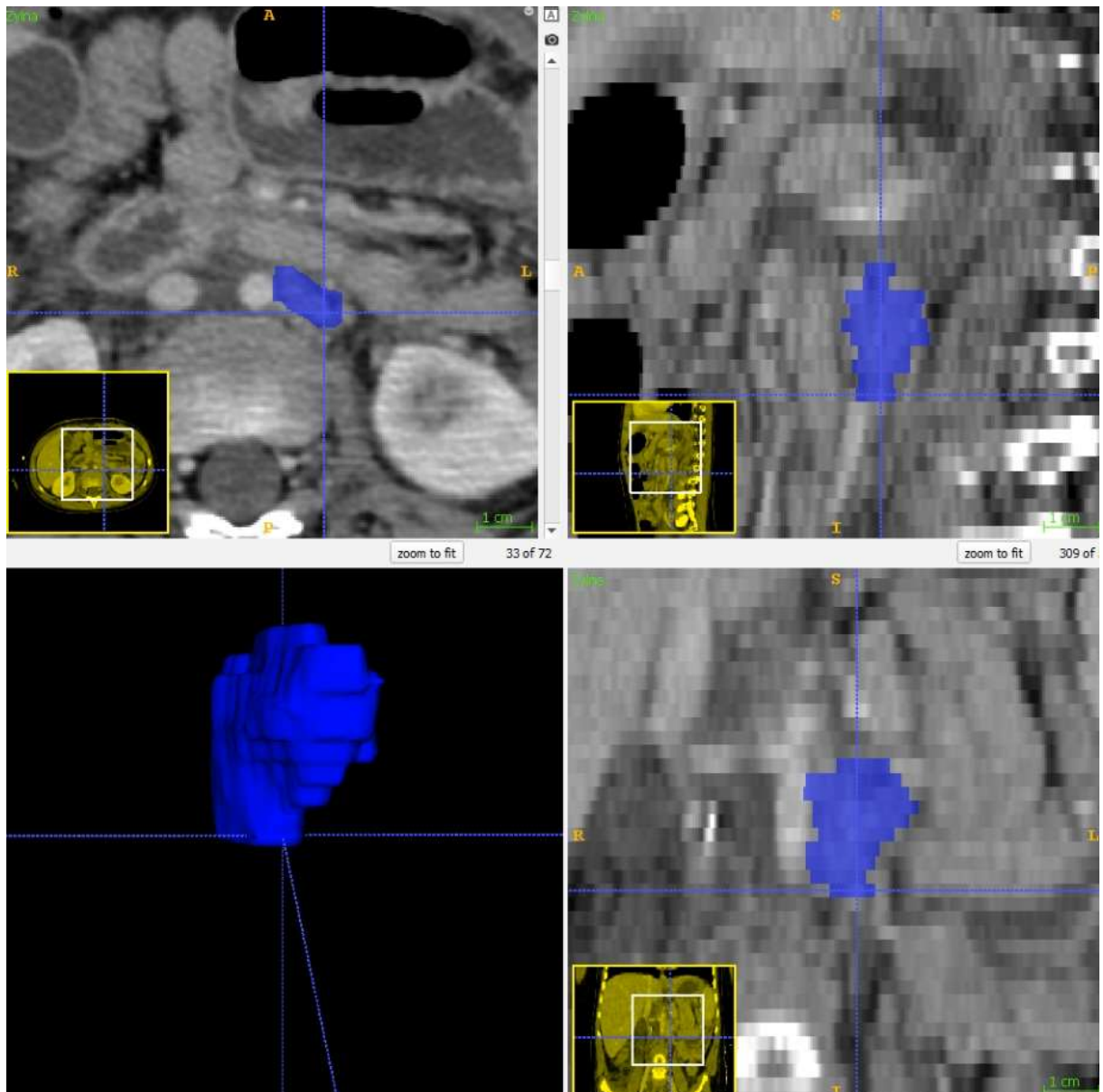
Grupa III (poniżej 90%) – przykład: 3-letni chłopiec z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy kręzkowej górnej (przedoperacyjna objętość guza wynosiła: 15730.00 mm³) z rozpoznaniem histopatologicznym Neuroblastoma stroma poor, differentiating type, z obecną amplifikacją N-Myc; poddany był resekcji guza; chirurg zakwalifikował zabieg na granicy możliwości resekcji GTR, natomiast WKT wykazała masę resztkową o objętości 4544.00 mm³ i doszczętność resekcji na poziomie 71.11%, czyli zabieg nie spełnił warunków GTR.



Rycina 18. TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy kręzkowej górnej



Rycina 19. Objętość guza $v=15730.00 \text{ mm}^3$ w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy kręzkowej górnej



Rycina 20. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRf, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy kręzkowej górnej. Objętość pooperacyjna guza= 4544.00 mm³, doszczętność zabiegu na poziomie 71.11%, brak spełnienia warunków GTR.

4.2.4. Objętość guza przed i po resekcji

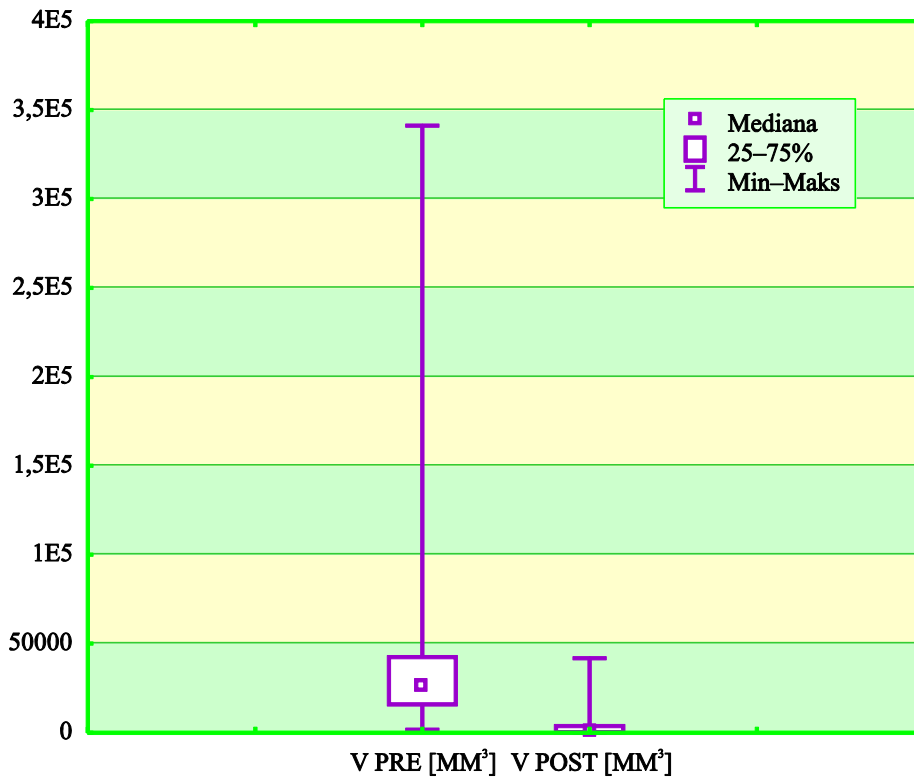
Porównano wartości objętości guzów przed i po resekcji. Wykazano statystycznie istotną różnicę (test dla zmiennych zależnych – kolejności par Wilcoxon $p=0,00000$ – chociaż wydaje się oczywiste, to dla rzetelności badania został przeprowadzony ww. test).

Tabela 12. Charakterystyka doszczętności resekcji GTR dla całej grupy analizowanych pacjentów, porównanie objętości guza przed i po zabiegu GTR

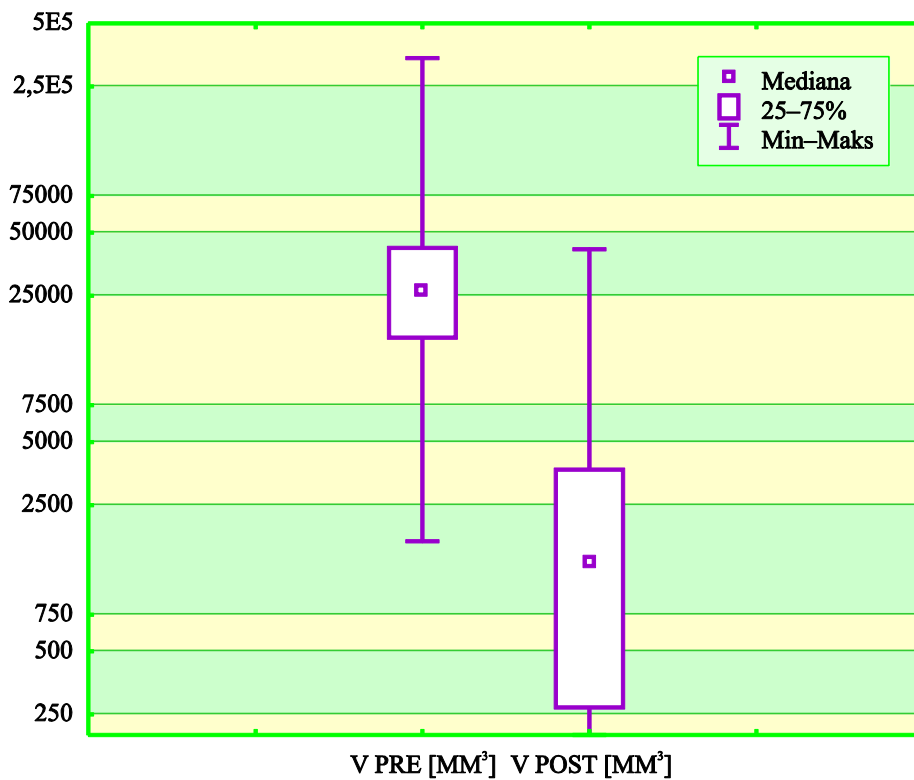
Parametry	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q*	75Q*	SD
V PRE (objętość przedoperacyjna guza [mm ³])	61	42086,3	26220,0	1680,0	341300,0	15730,0	42350,0	56950,1
V POST (objętość pooperacyjna guza [mm ³])	61	3580,7	1340,0	0,0	41700,0	270,0	3700,0	6595,8
Doszczętność resekcji (%)	61	91,0	95,0	69,2	100,0	86,5	97,8	9,3

* 25Q i 75Q – oznaczają kwartyle

Wszystkie z wyżej wymienionych zmiennych mają rozkład daleki od normalnego (test W Shapiro-Wilka $p<0,05$).



Rycina 21. Porównanie objętości guzów przed i po resekcji – statystycznie istotna różnica. Oś Y przedstawiona w skali liniowej



Rycina 22. Porównanie objętości guzów przed i po resekcji – statystycznie istotna różnica; test kolejności par Wilcozona $p=0,00000$; oś Y przedstawiona w skali logarytmicznej

4.2.5. Doszczętność resekcji a wiek dziecka oraz doba, w której wykonano WTK (wczesną kontrolę tomograficzną)

Dokonano analizy statystycznej zmierzonej doszczętności resekcji w odniesieniu do wieku dziecka oraz w odniesieniu do doby po operacji, w której wykonano TK. Nie zaobserwowano zależności istotnej statystycznie pomiędzy doszczętnością GTR a wiekiem pacjenta w momencie zabiegu (korelacja Spearmana, $R = -0,18$, $p = 0,159$). Nie wykazano również zależności istotnej statystycznie pomiędzy doszczętnością GTR a doba pooperacyjną, w której wykonano badanie TK (korelacja Spearmana, $R = 0,05$, $p = 0,706$).

Tabela 13. Zależność między doszczętnością resekcji a wiekiem pacjenta oraz doba pooperacyjną, w której została wykonana wczesna kontrola tomograficzna pola operacyjnego po zabiegu GTR NBL – dla obu grup wynik nieznamienny

Para zmiennych	Korelacja porządku rang Spearmana		
	N Ważnych	R Spearman	P
doszczętność resekcji (%) & wiek	61	-0,18	0,159
doszczętność resekcji (%) & TK doba	61	0,05	0,698

4.2.6. Doszczętność resekcji a rozpoznanie histopatologiczne

Analizie poddano również zależność między poziomem doszczętności a rozpoznaniem histopatologicznym zależności istotnej statystycznie. Największą doszczętność (95–100%) osiągnięto w przypadku resekcji:

- 17/32 guzów o rozpoznaniu histopatologicznym najbardziej niekorzystnym: NBL ubogopodścieliskowy, nieźróźnicowany lub niskozróżnicowany,
- 2/5 guzów bogatopodścieliskowych, zróżnicowanych,
- 5/14 guzów o typie regresywnym,
- 6/9 guzów ganglioneuroblastoma.

Resekcję na poziomie doszczętności 90–94% uzyskano w przypadku:

- 4/32 guzów ubogopodścieliskowych, nieźróźnicowanych,
- 4/14 guzów za cechami regresji,
- 1/9 ganglioneuroblastoma.

Resekcja, która nie spełniała kryteriów GTR dotyczyła:

11/32 guzów nieodróżnicowanych, ubogopodścieliskowych,

5/14 guzów regresywnych,

3/5 guzów bogatopodścieliskowych, zróżnicowanych,

2/9 ganglioneuroblastoma,

1 guza ganlioneuroma.

Tabela 14. Zależność pomiędzy rozpoznaniem histopatologicznym a doszczętnością resekcji NBL

	GTR	histat2 1	histpat2 2	histpat2 3	histpat2 4	histpat2 5	Wiersz Razem
Liczba	95–100	17	2	5	6	0	30
% z kolumny		53,13%	40,00%	35,71%	66,67%	0,00%	
% z wiersza		56,67%	6,67%	16,67%	20,00%	0,00%	
Liczba	90–94	4	0	4	1	0	9
% z kolumny		12,50%	0,00%	28,57%	11,11%	0,00%	
% z wiersza		44,44%	0,00%	44,44%	11,11%	0,00%	
Liczba	<90	11	3	5	2	1	22
% z kolumny		34,38%	60,00%	35,71%	22,22%	100,00%	
% z wiersza		50,00%	13,64%	22,73%	9,09%	4,55%	
Liczba	Ogół	32	5	14	9	1	61

$\chi^2_8 = 7,07$, $p = 0,529$

4.2.7. Doszczętność resekcji a stadium zaawansowania guza

Szukano również zależności pomiędzy stadium zaawansowania guza a poziomem doszczętności (3 grupy) i nie stwierdzono zależności istotnej statycznie (test $\chi^2_6 = 4,27$; $p = 0,640$). U 12 pacjentów z 28 w stadium IV doszczętność zabiegu wyniosła 95–100%. Taki sam poziom doszczętności osiągnięto u 9 pacjentów/13 w stadium IV-S, u 7 pacjentów/17 w stadium III oraz u 2/3 pacjentów w stadium II. Doszczętność zabiegu na poziomie 90–94% wykazano u 4 pacjentów/28 w stadium IV, u 2/13 w stadium IV-S oraz u 3/17 w stadium III. Zabieg nie spełnił kryteriów GTR u 12 pacjentów/ 28 w stadium IV, 2/13 w stadium IV-S, u 7/17 w stadium III oraz u 1/3 w stadium II.

Tabela 15. Zależność pomiędzy stadium zaawansowania guza zgodnie z INSS a doszczętnością resekcji NBL

	GTR	stadium II	stadium III	stadium IV	stadium IV-S	Wiersz Razem
Liczba	95–100	2	7	12	9	30
% z kolumny		66,67%	41,18%	42,86%	69,23%	
% z wiersza		6,67%	23,33%	40,00%	30,00%	
Liczba	90–94	0	3	4	2	9
% z kolumny		0,00%	17,65%	14,29%	15,38%	
% z wiersza		0,00%	33,33%	44,44%	22,22%	
Liczba	<90	1	7	12	2	22
% z kolumny		33,33%	41,18%	42,86%	15,38%	
% z wiersza		4,55%	31,82%	54,55%	9,09%	
Liczba	Ogół	3	17	28	13	61

$$\chi^2_6 = 4,27, p = 0,640$$

4.2.8. Doszczętność resekcji a lokalizacja ogniska pierwotnego

W analizowanym materiale znaleziono statystycznie istotną zależność pomiędzy doszczętnością GTR a lokalizacją guza pierwotnego ($\chi^2_8 = 22,9$; $p = 0,00351$). 1 pacjent z lokalizacją NBL szyjną osiągnął doszczętność powyżej 95%. Wśród 7 pacjentów z guzem umiejscowionym w śródpierściu 2 osiągnęło najwyższą doszczętność, 1 pacjent – doszczętność 90–94%, a 4 – poniżej 90%. W przypadku 11 guzów zlokalizowanych w jamie brzusznej z wyłączeniem nadnerczy, u 2 pacjentów osiągnięto maksymalny stopień doszczętności (grupa I), 1 pacjent został zakwalifikowany do grupy II doszczętności GTR a u 8 pacjentów poziom doszczętności nie spełnił kryteriów GTR – grupa III (najczęściej były to postaci centralne NBL – 5 przypadków). Spośród 38 guzów zlokalizowanych w nadnerczach, 25 (65,8%) osiągnęło maksymalny poziom doszczętności GTR, 7 pacjentów (18,4%) zostało zakwalifikowanych do grupy II doszczętności, a 6 pacjentów (15,8%) masa resztkowa wynosiła powyżej 10%.

U żadnego pacjenta z guzem w lokalizacji dwujamowej (4) resekcja nie spełniła kryteriów GTR. Nie uwzględnia to lokalizacji brzusznych, gdzie otwierano przeponę tylko celem poszerzenia dostępu chirurgicznego.

Porównano lokalizacje NBL w nadnerczach ze wszystkimi pozostałymi lokalizacjami i wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy doszczętnością a lokalizacją w nadnerczach ($\chi^2_2=18,1$; $p=0,00012$). Spośród 38 guzów zlokalizowanych w nadnerczach, 25 (65,8%) osiągnęło maksymalny poziom doszczętności GTR, natomiast doszczętność zabiegu guzów w pozostałych lokalizacjach tylko w 5 przypadkach osiągnęła najwyższy poziom (grupa I doszczętności). Doszczętność zabiegu na poziomie 90–94% (grupa II) osiągnięto w przypadku 7 guzów zlokalizowanych w nadnerczach oraz 2 guzów w pozostałych lokalizacjach. W przypadku aż 16 pacjentów z guzami w innych lokalizacjach niż nadnercze, resekcja nie spełniła kryteriów GTR (grupa III), dla porównania pooperacyjna masa resztkowa guza powyżej 10% obserwowana była jedynie w 6 przypadkach (na 38 ogółem wszystkich guzów nadnercza).

4.2.9. Doszczętność resekcji a IDRF

W analizowanej grupie pacjentów u niemal połowy – u 29 pacjentów wykazano jedną cechę IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym guza. Dwie lub więcej IDRF odnotowane zostały u 32 pacjentów. Zgodnie z przyjętymi założeniami pacjenci z guzami bez IDRF nie byli ujęci w analizie.

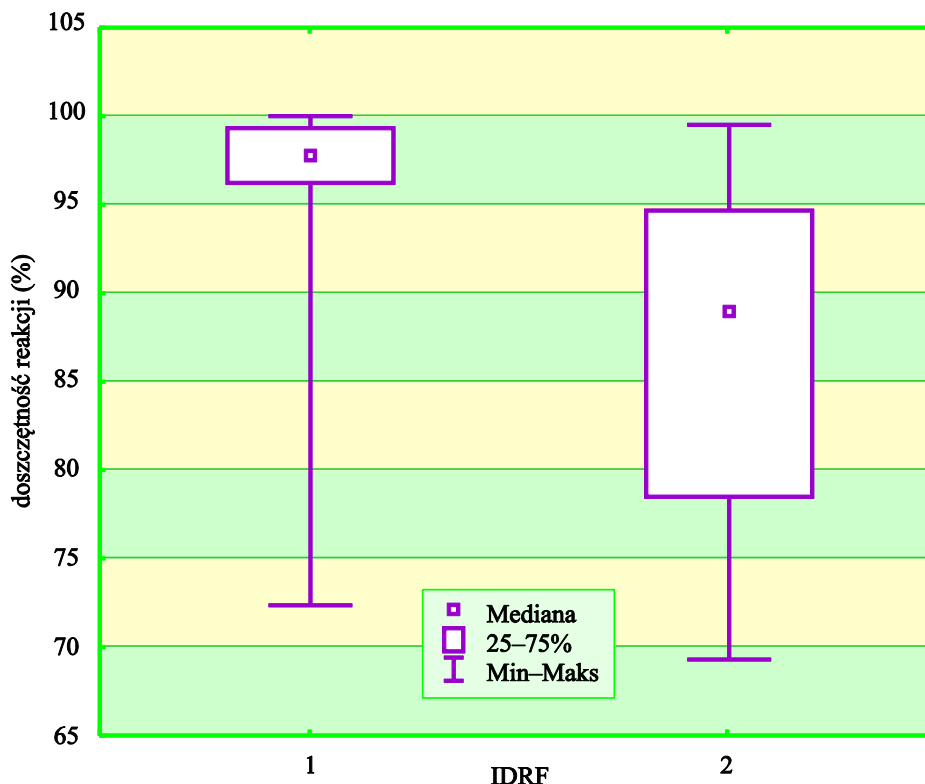
Zbadano związek między liczbą IDRF a doszczętnością resekcji. Wykazano statycznie istotną ($p=0,00000$) różnicę w doszczętności resekcji w zależności od liczby IDRF (1 – obecny jeden IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym, 2 – obecne co najmniej 2 IDRF).

Statystycznie istotnie niższe doszczętności osiągnęto 89,0 (78,4÷94,7)% w przypadku występowania co najmniej 2 IDRF w stosunku do doszczętności 97,8 (97,8÷99,3)%, $p=0,00000$.

Tabela 16. Zależność między liczbą IDRF a doszczętnością resekcji NBL

IDRF	Doszczętność resekcji (%)					
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q
1	29	72,4	100,0	96,2	97,8	99,3
2	32	69,2	99,5	78,4	89,0	94,7

Test U Manna-Whitneya, $p=0,00000$



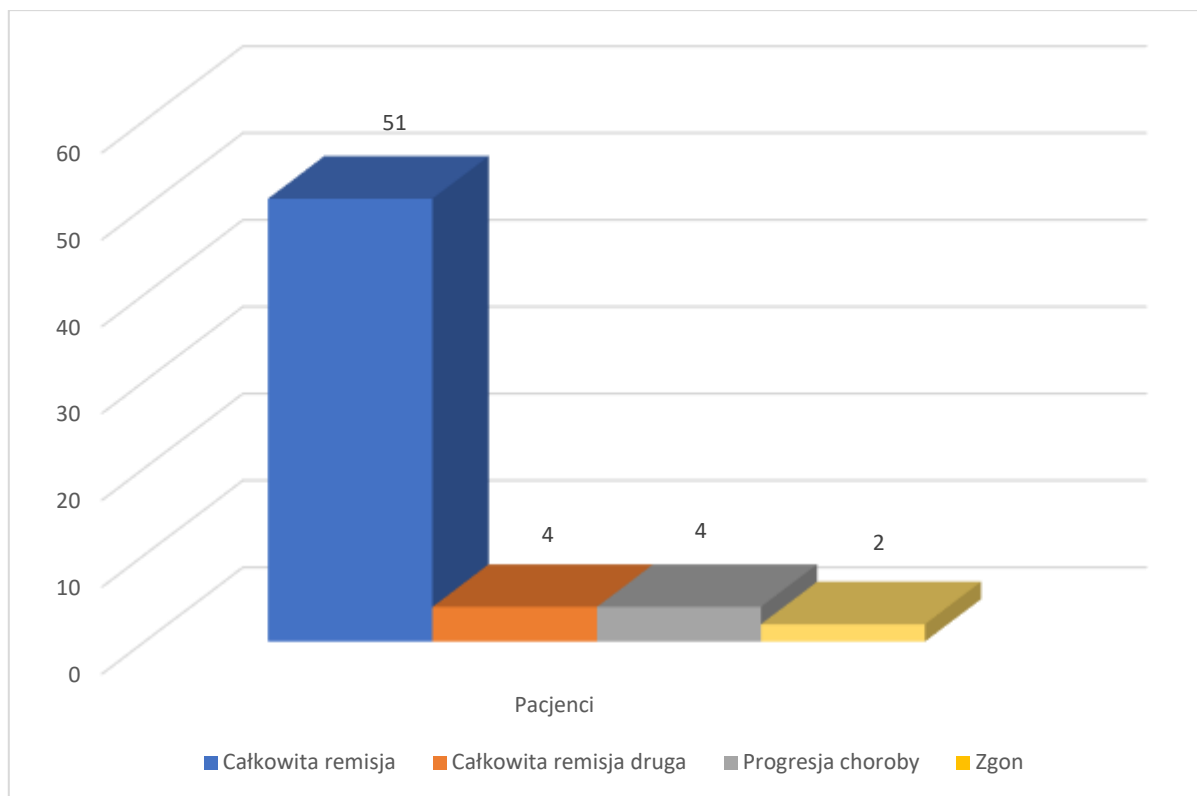
Rycina 23. Zależność statystyczna między liczbą IDRF a doszczędnością resekcji NBL; 1 – obecny 1 IDRF, 2 – obecne co najmniej 2 IDRF w obrazowaniu operacyjnym, $p = 0,00000$

4.3. Wyniki resekcji odległe / Przeżycie

4.3.1. Obserwacja a przeżycie

Pacjenci zostali poddani obserwacji (okres obserwacji między 5 miesięcy a 5 lat i 8 miesięcy). W obserwowanej grupie 51 pacjentów jest w całkowitej remisji (CR1). U 8 pacjentów zaobserwowano wznowę procesu nowotworowego – tych pacjentów poddano leczeniu skojarzonemu i obecnie 4 z nich jest w kolejnej całkowitej remisji (CR2). Pozostałych 4 pacjentów jest nadal w trakcie leczenia z powodu wznowy (PR).

Odnotowano 2 zgony. Żaden z nich nie dotyczył okresu okołoperacyjnego – były to zgony wynikające z powikłań agresywnego leczenia skojarzonego.



Rycina 24. Obserwowani pacjenci

4.3.2. Przeżycia a doszczętność resekcji

Zbadano zależność między poziomem doszczętności resekcji (3 grupy doszczętności resekcji) a przeżyciami. Wykazano statycznie istotną ($\chi^2_6=13,0$; $p=0,0436$) różnicę w osiągniętych wynikach leczenia w zależności od doszczętności resekcji.

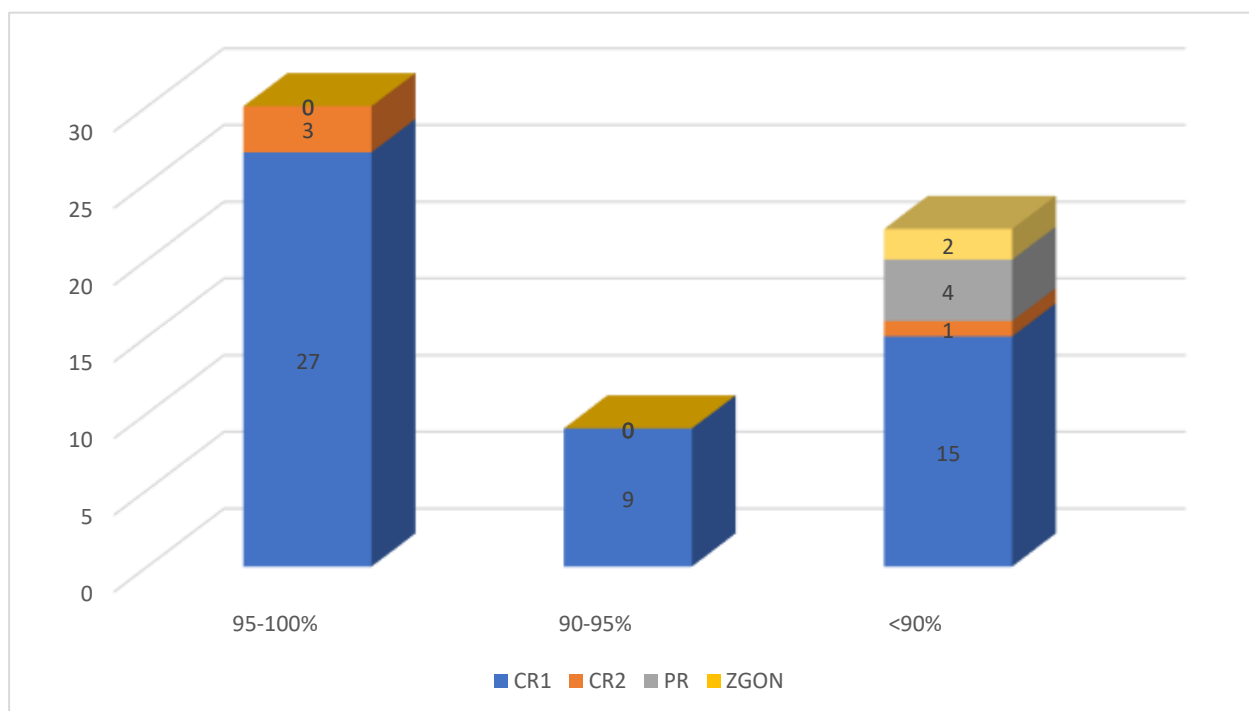
Jedynie pacjenci, których resekcja nie spełniła kryteriów GTR, mieli niepowodzenie w leczeniu (PR lub zgon).

Tabela 17. Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi

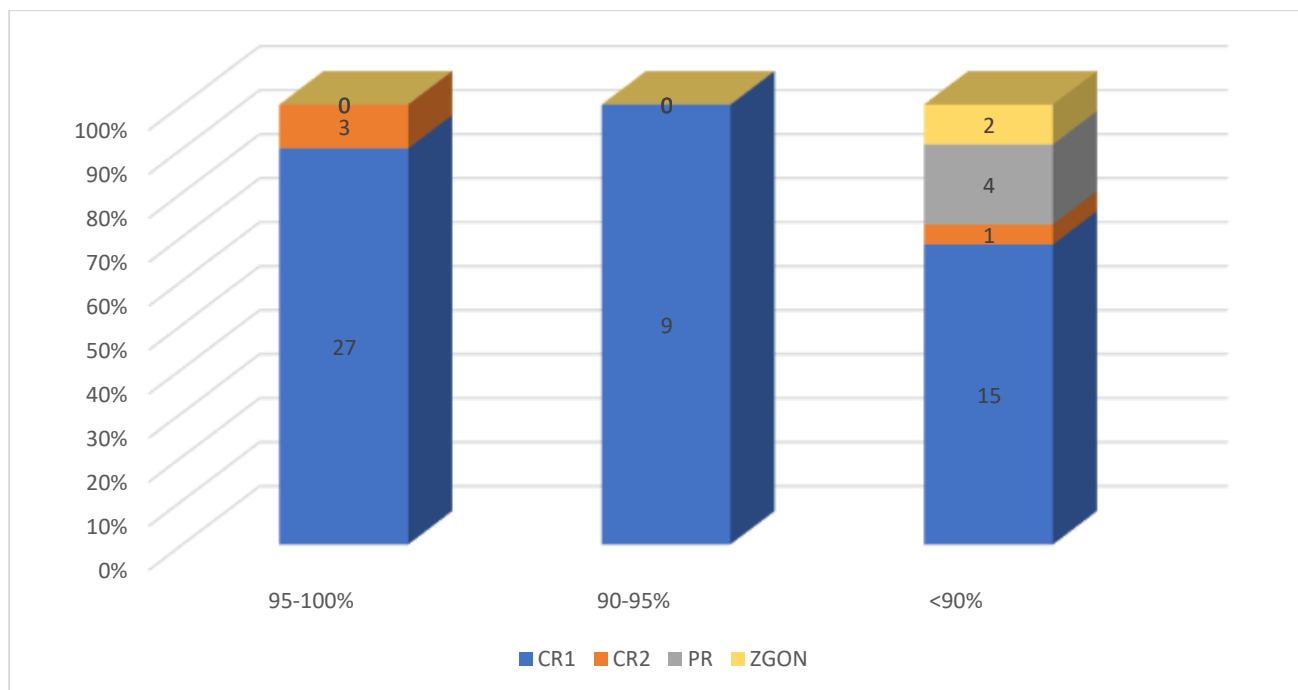
	GTR	CR1	CR2	PR	ZGON	Razem
Liczba	95–100% Grupa I	27	3	0	0	30
% z kolumny		52,94%	75,00%	0,00%	0,00%	
% z wiersza		90,00%	10,00%	0,00%	0,00%	

	GTR	CR1	CR2	PR	ZGON	Razem
Liczba	90–94% Grupa II	9	0	0	0	9
% z kolumny		17,65%	0,00%	0,00%	0,00%	
% z wiersza		100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Liczba	<90% Grupa III	15	1	4	2	22
% z kolumny		29,41%	25,00%	100,00%	100,00%	
% z wiersza		68,18%	4,55%	18,18%	9,09%	
Liczba	Ogół	51	4	4	2	61

$\chi^2_6=13,0$; $p=0,0436$



Rycina 25. Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi; diagram w liczbach całkowitych, liczba pacjentów na osi X



Rycina 26. Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi; diagram proporcjonalny, odsetek pacjentów na osi X

5. Omówienie wyników i dyskusja

Nerwiak zarodkowy współczulny jako jeden z najczęstszych pozaczaskowych guzów litych u dzieci odpowiada za 15% zgonów związanych z nowotworami w populacji pediatrycznej. Stąd szczególne zainteresowanie pediatrów i onkologów guzami NBL. Charakterystyka biologiczna i heterogeniczność kliniczna nerwiaka niedojrzałego czynią go wyjątkowym wśród nowotworów dziecięcych. Znaczny polimorfizm objawów klinicznych, zróżnicowana lokalizacja guza (każde skupisko komórek układu współczulnego) i wczesne przerzutowanie (często przy niewielkich rozmiarach lub trudnym do wykrycia ognisku pierwotnym) implikują duże trudności w ustaleniu rozpoznania i opóźniają rozpoczęcie odpowiedniej terapii [15]. Niestety – nadal (w ponad 70% przypadków) zwojaka niedojrzałego rozpoznaje się w stadium rozsiały choroby (stadium III, IV) z obecnością odległych przerzutów do układu limfatycznego, wątroby, płuc, kości i/lub szpiku kostnego [5,7,36].

Chociaż w ciągu ostatnich 30 lat zaobserwowano znaczną poprawą wyników leczenia NBL dzięki modyfikacjom w klasyfikacji ryzyka oraz dzięki coraz lepszemu zrozumieniu biologii i podłoża genetycznego guza [2,3,15], to nadal terapia stadiów zaawansowanych NBL stanowi wyzwanie dla całego zespołu onkologów, hematologów, chirurgów, pediatrów i radiologów, a całkowite 5-letnie przeżycie w tych przypadkach jest niesatysfakcjonujące i szacowane na około 70% [55]. Stąd tak ważna jest analiza postępowania terapeutycznego szczególnie w tej grupie pacjentów, u których guz wykrywany jest stosunkowo późno, w zaawansowanym stadium. Są to pacjenci zakwalifikowani do grup wysokiego ryzyka, u których wyniki leczenia nadal są niezadowalające. Niezaprzeczalnie postępy w leczeniu stadiów zaawansowanych NBL obejmują obecnie terapię skojarzoną, w tym chemioterapię, radioterapię, przeszczepy komórek macierzystych i immunoterapię. Nadal jednak chirurdzy dziecięcy odgrywają zasadniczą rolę w leczeniu NBL – szczególnie w uzyskaniu miejscowej kontroli.

Rekomendowane postępowanie chirurgiczne w przypadku zaawansowanych guzów NBL obejmuje resekcję subtotalną [2]. Zgodnie z tymi zaleceniami prowadzone jest leczenie pacjentów objętych moją analizą. Niemal całkowita resekcja (GTR) na poziomie 90–94% –

obecnie oceniana jako najbardziej odpowiednia – znacząco poprawia rokowanie w tej grupie chorych [16]. Fundamentalna jest dokładna ocena masy resztkowej po GTR, ponieważ wynik tego badania warunkuje dalszy schemat leczenia pooperacyjnego i pozwala na alokację pacjentów do właściwych grup terapeutycznych celem kontynuacji leczenia skojarzonego [2,15,58]. Stąd pytanie – czy rzeczywiście rekomendowana procedura czyli GTR została osiągnięta? Subiektywna ocena doszczętności resekcji dokonana przez chirurga oraz dokumentacja fotograficzna mogą nie odpowiadać stanowi faktycznemu. Wczesna kontrola tomograficzna (przed rozwojem procesów regeneracyjnych, przed wznowieniem chemioterapii oraz przed możliwością rozwoju jakiegokolwiek wznowy w okresie pierwszego pooperacyjnego tygodnia) wydaje się być wiarygodną oceną doszczętności zabiegu. Analiza wyników WKT dokonana narzędziami informatycznymi pomoże w znacznym stopniu zobiektywizować ocenę doszczętności GTR oraz umożliwi precyzyjną alokację pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej, co w konsekwencji poprawi wyniki leczenia.

Do programu badawczego zakwalifikowano 61 pediatrycznych pacjentów, leczonych operacyjnie z powodu NBL, bez względu na lokalizację guza i stadium zaawansowania choroby nowotworowej (bez stadium L1 wg INRGSS). Byli to pacjenci Oddziału Chirurgii Dziecięcej w Dolnośląskim Szpitalu Specjalistycznym im. T. Marciniaka we Wrocławiu leczeni latach 2017–2022. Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do zabiegu GTR NBL po chemioterapii neoadjuwantowej decyzją konsylium złożonego przez onkologa, chirurga oraz radiologa. Istotne jest podkreślenie założenia, że planowanym zabiegiem była resekcja makroskopowo doszczętna, niemal całkowita z doszczętnością na poziomie 90–94%.

Guzy NBL, które nie wykazywały żadnej z cech IDRF (w stadium L1 wg INRGSS), guzy złokalizowane, zakwalifikowane do grup niskiego ryzyka (gdzie planowanym zabiegiem była całkowita doszczętna resekcja) zostały w pracy pominięte i nie były poddane analizie.

Każdy pacjent, w krótkim okresie przed zabiegiem resekcji (**do 1. miesiąca**), miał wykonane w onkologicznym ośrodku macierzystym lub w naszym Oddziale badanie przedoperacyjne TK oraz w okresie pooperacyjnym wczesną kontrolę tomograficzną WKT pola operacyjnego (**do 7. dnia po zabiegu włącznie**). Pacjenci, u których kontrola tomograficzna masy resztkowej po GTR NBL została wykonana w okresie późniejszym niż w 7. dobie pooperacyjnej nie byli w projekcie badań. Pacjenci, u których – celem oceny lokalnej po chemioterapii indukcyjnej i kwalifikacji do GTR – wykonano badanie MR również zostali wyłączeni z badania.

W Oddziale Chirurgii Dziecięcej w Dolnośląskim Szpitalu Specjalistycznym im. T. Marciniaka we Wrocławiu (2017–2022) leczono chirurgicznie łącznie 94 pacjentów

z rozpoznaniem NBL. Trzydziestu trzech pacjentów z guzem NBL ze względu na brak spełnienia wszystkich warunków włączenia do badania nie zostało ujętych w analizie. Byli to pacjenci z guzem NBL bez cech IDRF (w stadium zaawansowania L1 wg INRGSS), z przedoperacyjną kontrolą lokalną guza w badaniu MR oraz pacjenci poddani kontroli TK pola operacyjnego w okresie późniejszym niż 7 dni.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednoznacznych wytycznych kontroli doszczętności po zabiegu GTR neuroblastoma. Brak jest m.in. kryteriów wyboru metody obrazowania pooperacyjnego (TK/MR) [23,25,27]. Zarówno obrazowanie MR, jak i TK, są rutynowo stosowane, w zależności od lokalnej dostępności i preferencji radiologa. Dane wielośrodkowe wykazują, że obrazowanie TK i MR ma statystycznie podobną, ale stosunkowo niską skuteczność w ocenie miejscowej choroby nowotworowej [30].

W naszym ośrodku obrazowanie przedoperacyjne TK guzów NBL u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu GTR, którzy albo nie mieli wcześniej wykonanych badań obrazowych w ośrodkach macierzystych po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, albo badania były wykonane wcześniej niż miesiąc przed zabiegiem. TK przedoperacyjne wydaje się być badaniem z wyboru w celu zaplanowania leczenia chirurgicznego NBL. MR przy swojej niezaprzeczalnej dokładności, również w jej wyniku traci na specyficzności, pokazując obraz nadwymiarowy; wydaje się też, że nieco gorzej uwidacznia naczynia. Stąd w naszym ośrodku zdecydowaliśmy się obrazowanie TK. Badaniem obrazowym pooperacyjnym, które zawsze jest wykonywane u naszych pacjentów po procedurze GTR, jest TK pooperacyjne w krótkiej sedacji lub znieczuleniu. Badanie to wykonujemy pacjentom do 7. doby pooperacyjnej włącznie. W porównaniu z MR pacjent wymaga wielokrotnie krótszej sedacji, co ma szczególne znaczenie we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów onkologicznych.

W dostępnej literaturze większość autorów podkreśla zalety TK (dual source CT lub MDCT), które jest badaniem umożliwiającym ocenę guza zarówno po wzmocnieniu kontrastowym jak i charakterystycznych dla NBL zwapnień za pomocą jednej akwizycji, dzięki rekonstrukcji programowej. Pozwala to na ograniczenie zarówno dawki promieniowania, zmniejszenie zużycia środka kontrastowego, oraz skraca czas ekspozycji na promieniowanie [23,109].

Z piśmiennictwa wynika, że brak jest ściśle rekomendowanego okresu pooperacyjnego, w którym wykonane badanie obrazowe odzwierciedlałoby w sposób najbardziej wiarygodny masę resztkową guza [23,28,30]. Ramy czasowe kontroli doszczętności drogą obrazowania TK/MR zazwyczaj mieszczą się pomiędzy okresem bezpośrednio pooperacyjnym

a 3. miesiącem po zabiegu [26,28]. Częściej stosowana ocena masy resztkowej w TK/MR służy jednocześnie zaplanowaniu leczenia RT, zatem dokonywana jest przed rozpoczęciem radioterapii, pomiędzy 1. a 3. miesiącem po resekcji guza [31]. A przecież w tym okresie już nakładają się na siebie i wytwórcze procesy regeneracyjne w łoży pooperacyjnej, i kontynuacja odpowiedzi na dalszą chemioterapię i/lub wczesna wznowa procesu nowotworowego. Pooperacyjne badanie obrazowe wykonane w tym okresie nie może być zatem wiarygodną oceną doszczętności zabiegu.

Niestety, brakuje w piśmiennictwie wystarczających danych dotyczących najbardziej optymalnego momentu kontroli doszczętności zabiegu. W niedawnej publikacji chirurgów z Kliniki Uniwersyteckiej w Tubingen (2023) dotyczącej zbadania wpływu zdefiniowanej w MR masy resztkowej na miejscową kontrolę guza po resekcji guzów neuroblastycznych u pacjentów bez rutynowej adiuwantowej radioterapii, autorzy podkreślają rolę wczesnego pooperacyjnego badania doszczętności resekcji za pomocą obrazowania MR. W tym kochortowym badaniu kontrola pooperacyjna miała medianę 92 dni, stąd nie można było wykluczyć możliwości wznowy i wzrostu guza w późnej kontroli doszczętności resekcji NBL [112]. Autorzy pracy interesująco wnioskuje, że obrazowanie śródoperacyjne może być idealnym rozwiązaniem do oceny masy resztkowej guza, choć przyznają, że taka procedura wiąże się z bardzo skomplikowanymi i złożonymi wyzwaniem logistycznymi i technicznymi [112], najlepiej z instalacją maszyny MR na sali operacyjnej; to z kolei wymaga również drugiego aferomagnetycznego sprzętu anestezyjologicznego. Akceptowalną alternatywą badania śródoperacyjnego może być wczesne obrazowanie pooperacyjne, które można wykonać w ciągu 1 do 3 tygodni po operacji (np. zgodnie z protokołem SIOPEN: HR-NBL-2; EudraCT: 2019-001068-31) po usunięciu drenów i wypisaniu pacjenta z oddziału intensywnej terapii. Ten zakres w świetle opisanych wyżej procesów gojenia, reinwazji nowotworu jak i toku terapii, wydaje się być zbyt liberalny i późny. Na podstawie analizowanego badania, niemiecka grupa chirurgów uważa, że jak najszybsze wykonanie kontroli MR doszczętności resekcji NBL pozwala prawidłowo ocenić masę resztkową guza oraz eliminuje problem wczesnej progresji guza w obrazowaniu późnym [112]. Z doświadczenia naszego ośrodka wynika, że wczesne obrazowanie pooperacyjne w najbardziej obiektywny sposób opisuje masę resztkową po procedurze GTR. Wczesne zmiany pooperacyjne takie jak krwiak w łoży guza czy płyn w otrzewnej, opłucnej lub obrzęk okolicznych tkanek, nie ulegają wzmocnieniu pokontrastowemu w TK, stąd są łatwe do zidentyfikowania w WKT. W materiale naszego Oddziału kontrolne badanie TK doszczętności zabiegu GTR było wykonywane u pacjentów pomiędzy 1. a 7. dobą pooperacyjną (z medianą $M=6$ ($5\div 7$)). Najczęściej pacjenci

kwalifikowani byli do wczesnej kontroli TK w 2./3. dobie pooperacyjnej, gdy pacjent nie wymagał już monitoringu w Oddziale Wzmoczonego Nadzoru. Pacjentom tym można było odstawić analgezję z wykorzystaniem opioidowych leków p/bólowych (w tym z wykorzystaniem cewnika epiduralnego). Pacjent był już uruchomiony i rehabilitowany oraz całkowicie żywiony enteralnie z dobrą tolerancją. Takich pacjentów anestezjolog mógł ponownie zakwalifikować do krótkotrwałego znieczulenia ogólnego bez zastrzeżeń. Przed badaniem pacjentom wykonywano kontrolne badania laboratoryjne – morfologię krwi oraz poziom mocznika i kreatyniny (dla bezpieczeństwa podania środka kontrastowego). Z uwagi na techniczną dostępność anestezjologa w dany dzień (do znieczulenia), na dostępność aparatu TK oraz z uwagi na kalendarzowe dni wolne (weekend, święta) mogło dochodzić do przesunięcia doby badania. Wtedy badanie TK przypadające na 2./3. dobę pooperacyjną było wykonywane później, najczęściej w 6 dobie pooperacyjnej. Przestrzegano jednak terminu zawsze tak, by czas badania spełniał kryterium włączenia do badania (do 7. doby pooperacyjnej włącznie). Pozostali pacjenci – 7, u których nie udało się wykonać badania w wymaganym okresie, nie byli analizowani w niniejszym projekcie.

W piśmiennictwie podkreśla się nieco częstsze występowanie NBL u płci męskiej, z predylekcją dla chłopców (1,2:1) [7,20,37]. Wyniki w naszym ośrodku pokrywają się z danymi w literaturze. Rozkład pacjentów pod względem płci był następujący: 34 chłopców (co stanowiło 56% pacjentów) oraz 27 dziewczynek (co stanowiło 44%). Dokładna analiza wieku pacjentów także zbliżona jest do danych z piśmiennictwa. Najmłodszy pacjent w momencie diagnozy miał 2 miesiące, a najstarsza pacjentka ukończyła 13 lat (M = 2 lata; 25Q = 7 miesięcy; 75Q = 3 lata). Dane epidemiologiczne w piśmiennictwie podają, że około 90% przypadków jest diagnozowanych przed ukończeniem 5. roku życia, a 30% z nich ma miejsce w ciągu pierwszego roku życia, z medianą wieku diagnozy wynoszącą w zależności od publikacji 16 [17] do 22 miesięcy [37]. W tym projekcie badawczym, w analizowanej grupie pacjentów, NBL była rozpoznawana nieco później (mediana wieku diagnozy wyniosła 24 miesiące). Warto podkreślić, że w okresie badania (od 2019 do 2022 roku) miała miejsce pandemia COVID-19. Wpłynęła ona znacząco na dostępność usług opieki zdrowotnej globalnie. Diagnostyka chorób nowotworowych u dzieci, wykrywalność i wczesna diagnoza m.in. NBL były wyraźnie niższe [113]. Zapewne dlatego mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy mogła być w analizowanej pracy wyższa.

NBL rzadko występuje w okresie dojrzewania i dorosłości, do 95% przypadków jest diagnozowanych przed 7. rokiem życia [15,17], co również zauważyliśmy w naszej analizie – tylko dwoje pacjentów było powyżej 7. roku życia.

Poddano analizie również lokalizację ogniska pierwotnego guza. W literaturze opisywane jest najczęstsze umiejscowienie guza NBL w nadnerczu (48%), rzadziej podaje się lokalizację pozaotrzewnową (25%) i lokalizację w klatce piersiowej (16%). Za najrzadszą uważa się lokalizację NBL szyjną (3%) i w miednicy (3%) [25]. Z danych z piśmiennictwa, podobnie jak w naszej analizie, wyodrębnia się z lokalizacji wewnątrzbrzuszej umiejscowienie guza w nadnerczu, ponieważ ta grupa guzów jest najliczniejsza i wykazuje nieco odmienne cechy morfologiczne. Guz NBL zlokalizowany w nadnerczu często wykazuje mniej IDRF w porównaniu z pozostałymi guzami wywodzącymi się z ciałek przyzwojowych aortalnych (Zuckerkandla), co sprawia, że chirurgiczna resekcja tych guzów wydaje się być łatwiejsza [15,24]. W analizowanym materiale, najczęstszym umiejscowieniem guza było nadnercze (u 38 dzieci, co stanowiło 62,3%). Kolejną lokalizacją guza była jama brzuszna (z wyłączeniem nadnerczy – 11 pacjentów = 18%). U 7 pacjentów (11,5%) guz zlokalizowany był w śródpiersiu. U trojga dzieci guzy obejmowały dwie jamy ciała (guzy brzuszno-piersiowe – 5,8%). U jednego dziecka guz miał lokalizację szyjno-piersiową (1,6%). U jednego dziecka (1,6%) guz NBL zlokalizowany była na szyi. Takie wyniki lokalizacji ogniska pierwotnego u pacjentów z grupy badanej częściowo pokryły się z piśmiennictwem [7,15].

Grupę badaną poddano analizie w aspekcie stadium zaawansowania guza. Przeważającą grupę pacjentów stanowiły dzieci z rozpoznaniem NBL w stadiach zaawansowanych; nowotwór w stadium IV z przerzutami odległymi (wg INSS) występował u 28 dzieci (45,9% wszystkich rozpoznań). Stadium III guza stwierdzono u 17 pacjentów (27,9%). Stadium IV-S u 13 niemowląt (21,3%). Najrzadziej guzy NBL wystąpiły w stadium II (u 3 dzieci – 4,9%). Nowotwory zakwalifikowane jako stadium I zaawansowania (wg INSS) odpowiadające stadium L1 (INRGSS), były guzami zlokalizowanymi, nie wykazującymi cech IDRF. W tych przypadkach planowanym zabiegiem była doszczętna resekcja, a nie GTR, stąd zostały pominięte w analizie.

W literaturze zwraca się uwagę na częstsze diagnozowanie nowotworu w stadiach zaawansowanych – u około 70% dzieci stwierdza się już w momencie diagnozy przerzuty odległe [22], co znalazło potwierdzenie w tym opracowaniu.

Z danych z piśmiennictwa, zgodnie z INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification – Międzynarodową Klasyfikacją Patologiczną Neuroblastoma) pod względem utkania histologicznego obwodowe guzy neuroblastyczne (PNTs) dzieli się na cztery kategorie, które uwzględniają obecność lub brak rozwoju zrębu komórek Schwanna. Wyróżnia się:

1. Neuroblastoma (ubogi w zręb komórek osłonkowych Schwanna).
2. Ganglioneuroblastoma, Intermixed (bogaty w zręb).

3. Ganglioneuroma (dominujący zrąb).
4. Ganglioneuroblastoma, Nodular (złożony, bogaty w zrąb/dominujący zrąb i ubogi zrąb) [114].

W oparciu o stopień zróżnicowania komórek neuroblastycznych w kategorii Neuroblastoma występują trzy podtypy – niezróżnicowany, słabo zróżnicowany i różnicujący, dojrzewający. W kategorii Ganglioneuroma mamy dwa podtypy – dojrzewający i dojrzały [51,114].

W analizie materiału niniejszej rozprawy podzielono wszystkie rozpoznania mikroskopowe na 5 grup:

1. guz niezróżnicowany lub o niskim stopniu zróżnicowania, guz ubogopodścieliskowy (stroma poor),
2. guz o wysokim stopniu zróżnicowania (mikroskopowo z cechami dojrzewania, bogotopodścieliskowy (stroma rich),
3. guz regresywny, po chemioterapii neoadjuwantowej, z ogniskami martwicy,
4. Ganglioneuroblastoma,
5. ganglioneuroma, z cechami guza łagodnego.

Rozpoznaniem dominującym w piśmiennictwie jest grupa guzów niedojrzałych, o niskim stopniu zróżnicowania, uboga w zrąb komórek osłonkowych Schwannego [114] – dane te pokrywają się z epidemiologią w naszej analizie. Najczęściej występującym rozpoznaniem histopatologicznym był guz niezróżnicowany lub niskozróżnicowany, ubogopodścieliskowy NBL, który stwierdzony u 32 dzieci (co stanowiło 52,5%). U 14 pacjentów (23%) guz wykazywał cechy regresji po wstępnym leczeniu chemicznym, co zwróciło naszą uwagę. Ciekawą obserwacją jest fakt, że u większości pacjentów, mimo klinicznej odpowiedzi na chemiczne leczenie przedoperacyjne, guzy nie wykazywały utkania regresywnego.

Ganglioneuroblastoma została rozpoznana u 9 dzieci (14,8%). W 5 przypadkach (8,2%) mikroskopowo guz prezentował cechy dojrzewania, był wysokozróżnicowany, bogotopodścieliskowy. U jednego dziecka (1,6%) potwierdzono histopatologicznie ognisko łagodnego ganglioneuroma. Odnosząc takie wyniki do piśmiennictwa, które przedstawia ganglioneuroma jako stosunkowo rzadki nowotwór autonomicznego obwodowego współczulnego układu nerwowego u dzieci, będący dojrzałą, wysoce zróżnicowaną, niezłośliwą postacią NBL, występującą częściej u dziewczynek, w wieku około 7 lat, w lokalizacji w śródpiersiu [29] można stwierdzić, że taki obraz ganglioneuroma znajduje potwierdzenie w wynikach naszej analizy. Taki guz Ganglioneuroma został rozpoznany wyłącznie u jednej pacjentki, 13-letniej dziewczynki (guz zlokalizowany był śródpiersiu).

Z danych z piśmiennictwa wynika, że NBL jest nadal enigmatyczną jednostką chorobową. Niektóre guzy mogą ulegać spontanicznej regresji bez żadnej terapii, szczególnie u pacjentów do 1. roku życia z chorobą w stadium IV-S wg INSS. Opisywane są też guzy agresywne, postępujące ze skutkiem śmiertelnym pomimo wdrożenia maksymalnej multimodalnej terapii [15]. Stąd tak istotne jest określenie czynników prognostycznych choroby, z których najbardziej znaczącym i klinicznie istotnym dla oceny ryzyka i wyboru optymalnego leczenia obecnie jest stadium kliniczne [16,25]. Zaproponowany przez International Neuroblastoma Risk Group (INRG) nowy algorytm przeznaczony do oceny stopnia zaawansowania choroby na podstawie badań obrazowych, gdzie leczący koncentrują się na obecności lub braku IDRF przed rozpoczęciem leczenia (w tym przed leczeniem chirurgicznym), przesunął punkt ciężkości w decydowaniu terapeutycznym z wyników badań histopatologicznych oraz chirurgicznych na wyniki badań obrazowych [25]. W analizie wyników niniejszego programu badawczego zostali ujęci wyłącznie pacjenci, których guzy były pierwotnie zakwalifikowane do zabiegu GTR i prezentowały co najmniej jeden IDRF w momencie diagnozy w obrazowaniu. Rzecz jasna, guzy zakwalifikowane do badania mogły należeć do stadium L2, M, MS wg INRGSS. W piśmiennictwie podkreśla się fakt, iż obecność IDRF zwiększa trudność resekcji guza i może wpływać istotnie na zmniejszenie doszczędności GTR oraz zwiększenie ryzyka powikłań chirurgicznych [15].

Z kwerendy piśmiennictwa można wywodzić, że obecność IDRF w czasie resekcji NBL wiąże się ze zwiększoną śródoperacyjną szacowaną utratą krwi (EBL – intraoperative estimated blood loss), dłuższym czasem operacji, zwiększonym ryzykiem jatrogennych uszkodzeń, resekcji sąsiedniego narządu (w tym nefrektomii), znaczącym wydłużeniem pobytu w szpitalu (LOS – length of stay) – także pobytu w oddziale intensywnej opieki medycznej oraz zwiększoną częstością powikłań śródoperacyjnych, zwłaszcza uszkodzeń naczyń krwionośnych [24,46,49]. Dodatkowo, pacjenci z guzami IDRF (+) z powodu powyższych komplikacji mają istotne opóźnienie we wznowieniu chemioterapii adjuwantowej [47]. Dostępne opracowania pokazują, że obecność IDRF w czasie resekcji związana jest ze zwiększonymi trudnościami operacyjnymi, co może bezpośrednio wpływać na poziom doszczędności resekcji [46]. U pacjentów z guzami zakwalifikowanymi do grupy L2, M, MS z obecnością IDRF, zabieg GTR jest mniej prawdopodobny niż w grupie bez IDRF. Ponadto pacjenci IDRF (+) wykazują wyższe ryzyko nawrotu choroby w ciągu 5 lat oraz wyższe ryzyko śmiertelności (porównując wyniki EFS – event free survival oraz OS – overall survival) [48].

W analizie poszczególnych IDRF podkreśla się fakt, iż najczęściej obserwowanym IDRF jest inwazja szypuły naczyniowej nerki, która wykazuje najmniejszą wrażliwość na terapię

chemiczną. Stąd też bardzo niskie prawdopodobieństwo wycofania się zmian po chemioterapii indukcyjnej. Ale nawet taki IDRF nie wyklucza możliwości osiągnięcia >90% doszczętności resekcji [46]. U pacjentów z zajęciem wnęki nerkowej i u tych bez zajęcia wnęki nerki zabiegi GTR nie różnią się znacząco. Natomiast wysoka liczba IDRF dotycząca guzów jamy brzusznej, zwłaszcza tych naciekających wrota wątroby lub/i zajmujących okolice pnia trzewnego, kojarzona jest ze zmniejszoną zdolnością spełnienia warunków GTR [15,47].

Podobną zależność została zaobserwowana w tym projekcie badawczym. Wykazano statycznie istotną różnicę w doszczętności resekcji w zależności od liczby IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym: 1 – obecny jeden IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym, 2 – obecne co najmniej 2 IDRF. Resekcje guzów, które wykazywały 2 lub więcej IDRF (u 32 pacjentów) osiągały statycznie istotnie niższe doszczętności 89,0 (78,4÷94,7)%.

Pomimo tego, że obecność IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym jest związana z większym stopniem trudności operacyjnych, zazwyczaj nie uniemożliwia ona resekcji chirurgicznej. Dla chirurga istotna jest możliwość GTR pomimo IDRF (+) [56,68]. Ponadto, pomimo szerokiego spektrum powikłań chirurgicznych, które mogą być związane z resekcją NBL i wzrostem częstości występowania powikłań obserwowanych wraz ze wzrostem liczby IDRF, śmiertelność operacyjna jest mała, również w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do grup wysokiego ryzyka [65,68,115]. Te dane pokrywają się z wynikami tej rozprawy.

W analizowanym materiale nie odnotowano żadnego zgonu pacjenta w okresie okołoperacyjnym, pomimo analizy wyłącznie guzów z obecnością IDRF. W grupie analizowanych 61 dzieci dwoje pacjentów nie żyje – żaden z tych zgonów nie wystąpił w okresie okołoperacyjnym i nie były bezpośrednio związane z zabiegiem GTR NBL. Oba zgony dotyczyły powikłań agresywnego leczenia multimodalnego. Oba guzy zakwalifikowane zostały do stadium IV (INSS) oraz do L2 (INRGSS) i prezentowały więcej niż jeden IDRF. Lokalizacją pierwszego z guzów z przebiegiem śmiertelnym choroby była jama brzuszna, guz wywodził się z tkanki współczulnej paraaortalnej. Drugi guz był dwujamowy, rozciągający się od klatki piersiowej do jamy brzusznej oraz wnikał do kanału kręgowego (guz klepsydrowaty) i był poddany wielokrotnym zabiegom resekcji i laminotomii. U jednego z guzów, w okolicy okołoaortalnej wykazano obecność amplifikacji N-myc. Guz dwujamowy nie miał ekspresji N-myc.

Analizując wyniki odległe leczenia pacjentów w niniejszym badaniu (okres obserwacji między 5 miesięcy a 5 lat i 8 miesięcy) warto zwrócić uwagę na to, że 51 z 61 wszystkich pacjentów pozostaje w całkowitej remisji (CR1 – complete remission/całkowita remisja I), bez odnotowania jakiegokolwiek wznowy. U 8 pacjentów zaobserwowano wznowę procesu

nowotworowego. Czworo z nich jest już po kolejnym leczeniu i nie wykazuje aktywnej choroby nowotworowej (CR2 – complete remission/ całkowita remisja II). Czworo pozostałych jest w trakcie leczenia i cała czwórka wykazuje progresję choroby (Progression – PR). Taki wynik należy uznać za dobry. Można przyjąć, że tak dobre wyniki być może wiążą się z dość krótkim jeszcze czasem obserwacji (okres obserwacji między 5 miesięcy a 5 lat i 8 miesięcy). Analizując poziom doszczętności i jej wpływ na wyniki odległe leczenia, warto podkreślić, iż niepowodzenia leczenia (PR lub zgon) odnotowano wyłącznie u pacjentów, u których resekcja nie spełniła kryteriów GTR. Podobne stanowisko można dostrzec w piśmiennictwie – niektórzy autorzy podają, iż osiągnięcie doszczętności resekcji ocenianej przez chirurga na poziomie 90% wydaje się mieć korzystną terapeutyczną rolę pod względem zmniejszenia skumulowanej częstości występowania nawrotów miejscowych i prawdopodobnie pozytywny wpływ na EFS, jednak to pozostaje bez większego wpływu na całkowite przeżycie (OS) [56]. Może mieć to związek z tym, że do takich zabiegów kwalifikowani są pacjenci z rozsiewem nowotworu, od którego mógł zależeć wynik leczenia, w tym przeżycie. Inne doniesienia z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują na związek między pozostawioną masą resztkową guza wykrytą za pomocą MR a zdarzeniami progresji nowotworu [112]. W cytowanym badaniu kochortowym wykazano istotną różnicę w kontroli lokalnej guza między pacjentami z pozostawioną masą resztkową i bez niej, odnotowując poprawę średniego miejscowego EFS w grupie pacjentów z doszczętną resekcją. Na podstawie tych wyników można sformułować wniosek, że optymalna procedura chirurgiczna minimalizuje prawdopodobieństwo nawrotu miejscowego, ponieważ tylko u jednego z dziewięciu pacjentów z progresją nie wykazano masy resztkowej w pooperacyjnym badaniu MR [112].

Poddano analizie badania TK – porównano objętość przedoperacyjną i pooperacyjną guzów dla wyliczenia masy resztkowej. Objętość przedoperacyjna guzów wynosiła mediana $M = 26220 \text{ mm}^3$ ($15730 \div 42350$), natomiast objętość pooperacyjna $M = 1340 \text{ mm}^3$ ($270 \div 3700$).

Następnie dla każdego pacjenta obliczono doszczętność wykonanej procedury GTR, która opisuje w całej grupie: $M = 95\%$, $25Q = 86,5\%$, $75Q = 97,8\%$. Z analizy danych wynika, że większość wykonanych procedur chirurgicznych spełniła warunki GTR z poziomem doszczętności resekcji powyżej 90%, znaczy to, że kwalifikacja do GTR była właściwa w tej grupie pacjentów. Także subiektywna ocena chirurga doszczętności zabiegu pokrywała się z obiektywną oceną masy resztkowej w WKT pola operacyjnego.

Porównując ww. wartości objętości guza przed i po resekcji obliczono statystycznie istotną różnicę (test dla zmiennych zależnych – kolejności par Wilcoxon $p = 0,00000$). Stwierdzono, że w dostępnym piśmiennictwie brak jest przeprowadzonych badań nad precyzyjnym

wyliczaniem masy resztkowej w przypadku GTR NBL. Obrany cel rozprawy stwarza możliwość uzupełnienia literatury tak, by można było porównywać otrzymane wyniki. W literaturze są dostępne prace oceniające doszczętność procedury GTR oraz dokładne wyliczenie masy resztkowej po zabiegu w przypadku innych guzów np. po endoskopowej lub mikroskopowej przezklinowej resekcji gruczolaka przysadki mózgowej [116]. Pozostawienie masy resztkowej guza po operacji gruczolaka przysadki wiąże się z dodatkową zachorowalnością i śmiertelnością. Propozycja zastosowania śródoperacyjnego obrazowania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ioMRI – intraoperative MRI) pozwoliła na dokładną ocenę GTR, zakresu resekcji (EOR – extent of resection) oraz resztkowej objętości guza (RV – residual tumor volume). To wpłynęło na udoskonalenie procedury chirurgicznej i zwiększyło doszczętność zabiegu [116].

W piśmiennictwie dostępne jest amerykańskie badanie COG – Children's Oncology Group A3973, w którym oceniano doszczętność resekcji NBL, przyjmując jeden punkt odcięcia tzn. resekcja na poziomie $\geq 90\%$ (spełniająca kryterium GTR) oraz poniżej 90% (nie odpowiadająca GTR). W COG porównywano badania obrazowe TK przed i pooperacyjne wraz z subiektywną oceną chirurga oraz analizą protokołu operacyjnego [56]. Analiza pacjentów onkologicznych z NBL wysokiego ryzyka w badaniu COG A3973 miała na celu oszacowanie wpływu zakresu resekcji guza pierwotnego na progresję miejscową i przeżycie oraz ocenę zgodności zakresu zabiegu (doszczętności resekcji) między kliniczną oceną (chirurg i protokół operacyjny) a obrazowaniem TK [56]. Wykazano, że pomimo rozbieżności między kliniczną oceną zakresu resekcji a oceną za pomocą analizy obrazowania przed- i pooperacyjnego TK, osiągnięcie zakresu resekcji ocenianego przez chirurga na poziomie 90% wydaje się mieć korzystne znaczenie terapeutyczne pod względem zmniejszenia skumulowanej częstości występowania nawrotów miejscowych (CILP (cumulative incidence of local progression) i mieć prawdopodobnie pozytywny wpływ na EFS, bez istotnego statystycznie wpływu na OS [56]. Bardzo ważne jest podkreślenie, że nie jest to dokładna ocena masy resztkowej po procedurze GTR NBL, jedynie odpowiedź na pytanie, czy kryterium doszczętności na poziomie 90% zostało spełnione. Można przyjąć, że konsensus projektu COG A3973 jest podobny do założeń niniejszej rozprawy – subiektywna ocena chirurga może nie odzwierciedlać realnej sytuacji pooperacyjnej. Obiektywna ocena doszczętności resekcji dokonana za pomocą porównania przed- i pooperacyjnych badań obrazowych (TK, MR z fuzją ze specyficzną scyntyografią MIBG) wydaje się być dokładniejsza. Tyle, że biorąc pod uwagę koszty i złożoność koordynacji takich ocen w badaniach obejmujących wiele instytucji, najczęściej stosowanym zastępstwem jest raport chirurga operującego [117].

Dostępne w piśmiennictwie projekty badawcze opisują rozbieżności dotyczące zakresu resekcji w badaniach obrazowych i oceny chirurgicznej u co najmniej 1/3 analizowanych dzieci (33% pacjentów) [117]; u 37% pacjentów w kolejnym badaniu [56]; co pokrywa się z wynikami analizy w niniejszej rozprawie – dysproporcje pomiędzy subiektywną oceną GTR przez chirurga i dokumentacją fotograficzną a pomiarem kompletności resekcji przy użyciu WKT (wczesnej kontroli tomograficznej) stwierdzono w 36,1% przypadków. U tych pacjentów chirurg zakwalifikował pacjenta z guzem IDRF (+) do zabiegu GTR, po zabiegu potwierdził doszczętność resekcji na poziomie 90% lub powyżej w protokole operacyjnym. Następnie ocena chirurga została zweryfikowana podczas analizy badań obrazowych, gdzie u 36,1% nie osiągnięto wymaganej dla GTR doszczętności.

Rozbieżność pomiędzy subiektywną opinią chirurga a oceną doszczętności resekcji NBL przy użyciu badań obrazowych może być również spowodowana brakiem standaryzacji raportowania procedur chirurgicznych, w tym oceny doszczętności i spełnienia warunków GTR. W tym celu międzynarodowa grupa badaczy stworzyła pierwszy ustrukturyzowany formularz raportu chirurgicznego dla guzów NBL z międzynarodowym konsensusem, po to właśnie, aby umożliwić standaryzowaną dokumentację wszystkich procedur chirurgicznych związanych z resekcją NBL i ich wyników [19]. W różnych protokołach terapeutycznych stworzonych przez międzynarodowe i krajowe grupy badawcze istnieją niejednorodne wytyczne chirurgiczne oraz dodatkowo brak jest znormalizowanego formularza raportu operacyjnego celem szczegółowej dokumentacji chirurgicznego leczenia NBL [2].

Międzynarodowa grupa badaczy i klinicystów (z Children's Oncology Group i Gesellschaft fuer Paediatrische Onkologie und Haematologie – German Association of Pediatric Oncology and Haematology GPOH) po szczegółowej analizie protokołów leczenia SIOPEN zdefiniowała istotne zmienne, tak by jak najdokładniej opisać procedury chirurgiczne stosowane w leczeniu NBL (czyli biopsję chirurgiczną i resekcję NBL). GPOH opracowała dane i sporządziła raport [19]. Każde z zagadnień zostało omówione w ramach spotkania komitetu SIOP celem uzyskania międzykontynentalnego konsensusu (SIOPEN-COG-GPOH). Utworzono jednolity formularz raportu z operacji NBL – INSRF („International Neuroblastoma Surgical Report Form”) dla każdego regionu anatomicznego, przedstawiający wszystkie zdefiniowane IDRF oraz szczegółowo opisujący tzw. „krytyczne lokalizacje” względem struktur anatomicznych. Wprowadzono także obowiązek raportowania wszystkich powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych do 30 dnia po zabiegu [15,19]. INSRF składa się z pięciu sekcji wypełnianych przez zespół chirurgiczny:

1. szczegóły dotyczące pacjenta i protokołu leczenia,

2. rodzaj, czas i datę interwencji, zakres resekcji, lokalizację guza pierwotnego oraz szczegóły dotyczące interwencji, planu przedoperacyjnego omówionego na wielodyscyplinarnej komisji ds. nowotworów, a także deskrypcja guza z uwzględnieniem IDRF opisywanych przed chemioterapią indukcyjną,
3. wyniki operacji (w tym struktury/organy zajęte przez nowotwór) i odpowiadające im zastosowane leczenie chirurgiczne – wyniki śródoperacyjne,
4. powikłania śródoperacyjne i odpowiednie postępowanie śródoperacyjne,
5. powikłania pooperacyjne odnotowane do 30 dnia po zabiegu zgodnie z klasyfikacją powikłań (Clavien-Dindo).

Druga część raportu charakteryzuje cztery opcje zakresu resekcji:

1. całkowita resekcja,
2. minimalna akceptowalna masa resztkowa z definicji GTR do 5 cm³,
3. niekompletna resekcja, zdefiniowana jako pozostałość guza => 5 cm³ oraz
4. Inne [19].

INSRF jako ustrukturyzowane narzędzie sprawozdawcze do dokumentowania wszystkich procedur chirurgicznych NBL może w istotny sposób wpłynąć na obiektywizację oceny doszczętności procedury GTR, co pozwoli na bardziej solidną analizę dotyczącą zakresu resekcji i jej wpływu na zachorowalność pacjentów i ogólne wyniki leczenia NBL [15,19].

W materiale własnym każdy protokół operacyjny został bardzo wnikliwie przeanalizowany m.in pod względem opisu procedury, marginesu resekcji, narzędzia użytego celem wypreparowania guza, w szczególności w krytycznych lokalizacjach (narzędzie koagulacyjne bipolarne, CUSA – Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, nóż wodny, nóż harmoniczny, klipsy naczyniowe, tytanowe) a także pod kątem powikłań chirurgicznych, resekcji innych struktur, uszkodzenia naczyń, nerwów. Niestety – opisy zabiegu resekcji nie były ujednolicone, a bez użycia formularza raportowania procedur chirurgicznych dla NBL niektóre informacje były trudno dostępne w dokumentacji operacji (choć możliwe do uzyskania dzięki analizie opisów i skanów badań TK przedoperacyjnych i pooperacyjnych oraz dzięki możliwości dostępu do kart informacyjnych). Wprowadzenie do badania INSRF w znaczący sposób ułatwiłoby zgromadzenie danych do przeprowadzenia analizy w ramach niniejszej rozprawy, ujednoliciło opisy zabiegów i oraz sprecyzowało poziom doszczętności procedury.

Poddano dokładnej analizie stopień doszczętności zabiegu GTR, który podzielono na 3 grupy:

I grupa – z najwyższym poziomem doszczętności resekcji 95–100% odpowiadającym N-CGR(nearly- completed gross resection),

II grupa – doszczętność 90–94% czyli z definicji GTR,

III grupa – doszczętność poniżej 90% która, nie spełniała wymogów GTR).

W przebadanej grupie zabieg u 30 pacjentów (49,2% wszystkich dzieci) został zakwalifikowany do grupy I. U 9 pacjentów (14,8%) doszczętność zabiegu wynosiła 90–94% (grupa II). U 22 dzieci (36,1%) zabieg, pomimo subiektywnej kwalifikacji chirurga do GTR, nie spełnił kryteriów GTR (resekcja poniżej 90%). Te dzieci zakwalifikowano do III grupy stopnia doszczętności.

Należy podkreślić, że u 64% wszystkich pacjentów osiągnięto warunki do spełnienia procedury GTR, z czego w większości przypadków poziom resekcji był bardzo wysoki, bliższy całkowitej resekcji guza. Natomiast w przypadku guzów zakwalifikowanych do grupy III, nie osiągnięto doszczętności właściwej dla GTR a pozostała masa resztkowa była zdecydowanie większa niż 5–10%. Może to świadczyć o tym, że te guzy były trudne do resekcji ze względu na swoją krytyczną lokalizację i właściwie można było się spodziewać niskiej doszczętności procedury. Jej próbę uznać należy za etycznie uzasadnioną, jak również istotne jest w takich przypadkach uzyskanie materiału do ponownej oceny histopatologicznej pod kątem reakcji na leczenie systemowe. Rozbieżności pomiędzy subiektywną oceną GTR dokonaną przez operatora (z wykorzystaniem dokumentacji fotograficznej) a obliczeniem kompletności resekcji przy użyciu wczesnej kontroli tomograficznej stwierdzono aż w 36,1% przypadków, co sugeruje, że w takim zakresie opinia chirurga nie jest w pełni wiarygodna. Porównując te wyniki z analizą ogólnej doszczętności wykonanej procedury GTR, której mediana wynosiła w całej grupie aż $M = 95$ ($25Q = 86,5$, $75Q = 97,8$), można sformułować wniosek, że w badanej grupie pacjentów zdecydowana większość została poprawnie zakwalifikowana do zabiegu GTR.

Spróbowano przeanalizować czynniki mogące mieć wpływ na wyniki doszczętności resekcji, takie jak wiek pacjenta w momencie zabiegu, rozpoznanie histopatologiczne, stadium zaawansowania guza NBL, lokalizacja guza pierwotnego oraz dobę pooperacyjną, w której wykonano WKT. Nie obserwowano zależności istotnej statystycznie pomiędzy doszczętnością GTR a wiekiem pacjenta w momencie zabiegu (korelacja Spearmana, $R = -0,18$, $p = 0,159$). Przyjęta doba wykonania WKT od 1. do 7. doby pooperacyjnej włącznie nie wpływała na strukturę wyników pracy (korelacja Spearmana, $R = 0,05$, $p = 0,706$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stadium zaawansowania guza a poziomem doszczętności (test $\chi^2_6 = 4,27$; $p = 0,640$). Taki wynik nie jest zbliżony do danych z piśmiennictwa – w dostępnych pracach

opisywane są guzy w zaawansowanym stadium (III, IV INSS), zakwalifikowane do grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, których resekcje częściej są niedoszczędne, w tym nie spełniają kryteriów GTR [15,56,64].

Wykazano natomiast statystycznie istotną zależność pomiędzy doszczędnością GTR a lokalizacją guza pierwotnego ($\chi^2_8 = 22,9$; $p = 0,00351$). Najlepsze wyniki z najwyższym stopniem radykalności resekcji uzyskano w przypadku guzów nadnercza (spośród 38 guzów zlokalizowanych w nadnerczach u 25 (65,8%) osiągnięto doszczędności resekcji powyżej 95%, a u 7 (18,4%) – w zakresie 90–94% doszczędności resekcji. Takie dane są zbieżne z piśmiennictwem, gdzie podkreśla się bardziej korzystną pod względem możliwości wykonania radykalnej resekcji lokalizację w nadnerczu w porównaniu z lokalizacją pozanadnerczową (zwoje paraaortalne) NBL jamy brzusznej, co jest związane z obecnością IDRF [46]. Ta obserwacja szczególnie dotyczy guzów w okolicy pnia trzewnego oraz wrót wątroby, które odznaczają się zdecydowanie większą ilością IDRF w porównaniu z guzami w lokalizacji nadnerczowej, co wpływa bezpośrednio na doszczędności resekcji i wyniki odległe leczenia [15].

W rozprawie u wszystkich czworga pacjentów z guzem w lokalizacji dwujamowej resekcja nie spełniała kryteriów GTR – podobnie dane z piśmiennictwa świadczą o wysokim poziomie trudności operacyjnych guzów przekraczających jedną jamę ciała [79,80]. Wskazuję, że w zależności od rozległości guza, jego wymiarów, naciekania lub braku naciekania struktur anatomicznych (zdefiniowanych jako obecność lub brak IDRF) oraz stanu ogólnego pacjenta można wykonać zabieg jednoetapowy z jednoczasowym otwarciem dwóch jam ciała lub dwuetapowy, wykonując procedury dostępu do każdej z jam ciała osobno [2]. W naszym ośrodku w analizowanej grupie pacjentów z NBL przekraczającym jedną jamę ciała, wszyscy pacjenci byli poddani przynajmniej dwóm osobnym zabiegom resekcji z otwarciem jednej jamy ciała. Z najnowszych danych z piśmiennictwa, wynika, iż nieznacznie lepsze wyniki radykalności resekcji oraz lepszy wzgląd w pole operacyjne można osiągnąć wybierając dostępy z otwarciem dwóch jam ciała jednocześnie [81]. Nasze stanowisko w oparciu nie tylko o leczenie NBL, również przewiduje taką opcję chirurgiczną. Takie zabiegi były wykonywane w naszym ośrodku, jednak w analizowanej grupie pacjentów decyzja o dostępie dwujamowym zapada po indywidualnej ocenie każdego pacjenta „case-by-case”.

6. Podsumowanie

Do badania włączono tylko tych chorych, u których resekcja została subiektywnie oceniona przez chirurga jako GTR (resekcja powyżej 90% guza). Interesujące są rozbieżności pomiędzy subiektywną oceną chirurga a pomiarem doszczętności GTR za pomocą WKT sięgające aż 36,1%. Subiektywna ocena radykalności GTR dokonywana przez chirurga wydaje się być zbyt optymistyczna, co może nie znaleźć potwierdzenia w obiektywnej ocenie WKT. Obiektywna ocena za pomocą TK świadczy o tym, że aż 22 pacjentów nie spełniało kryteriów GTR. Rozbieżność ta w doświadczonym ośrodku chirurgii onkologicznej dziecięcej wskazuje na potrzebę oceny GTR metodami obiektywnymi.

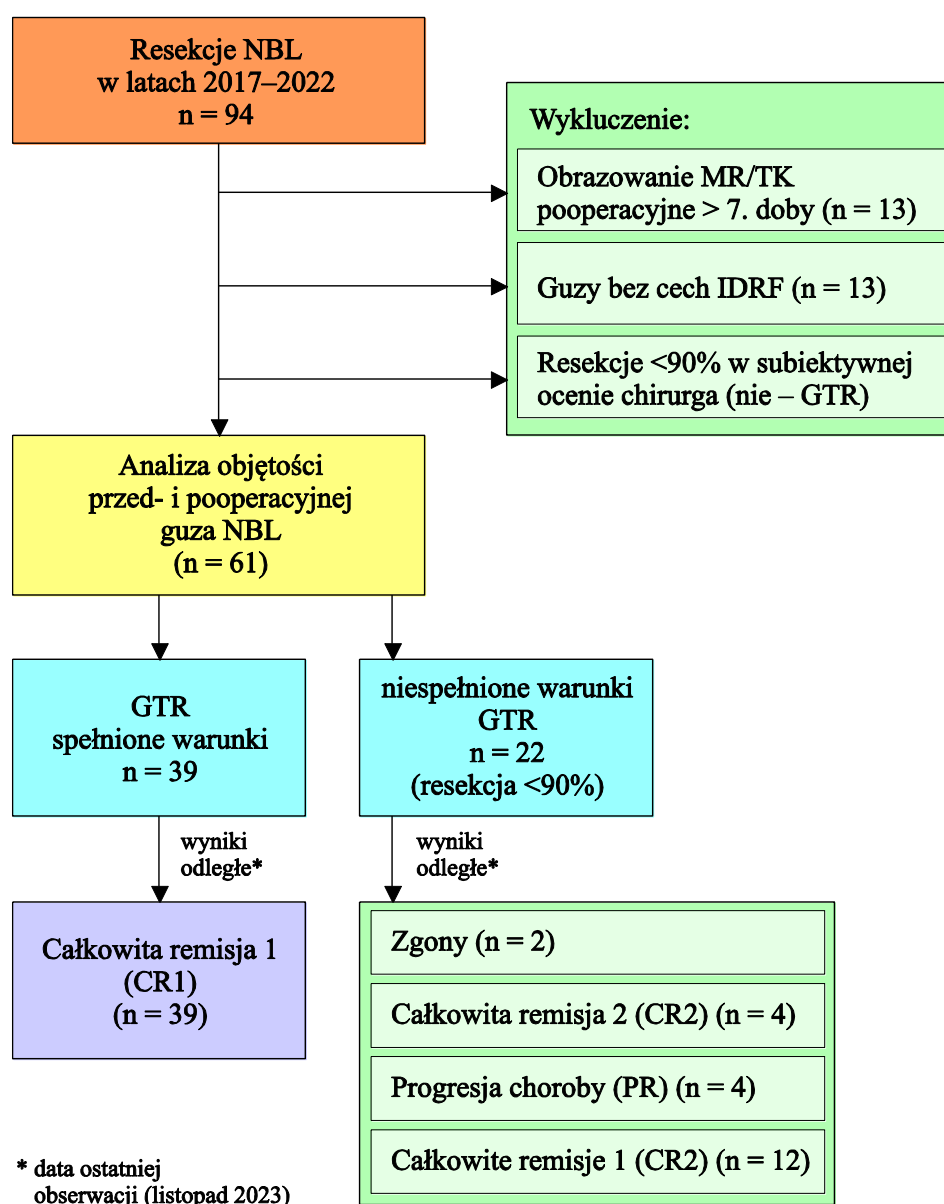
Guzy w zaawansowanym stadium z co najmniej jednym zdefiniowanym IDRF, stwarzają istotne problemy chirurgiczne i negatywnie wpływają na kompletność resekcji. Niezwykle interesujące (i logiczne) jest występowanie związku jedynie pomiędzy lokalizacją guza pierwotnego a stopniem kompletności GTR. Lokalizacja NBL w nadnerczu wydaje się wiązać z mniejszą ilością IDRF niż w przypadku innych umiejscowień, dlatego też GTR jest bardziej wykonalna, co potwierdza wczesna tomograficzna kontrola jakości GTR. Wydaje się, że korzystniejszą lokalizacją nowotworu okazuje się być szyja niż śródpiersie. Dla bardziej wiarygodnej oceny potrzebna byłaby większa grupa takich chorych, co wykracza poza zakres tego badania. Rosnąca liczba IDRF w momencie rozpoznania choroby, zwłaszcza gdy guz obejmuje dwie jamy ciała, wiąże się z niższym odsetkiem resekcji i mniejszym prawdopodobieństwem spełnienia kryteriów GTR. To sugeruje istotny związek między lokalizacją guza, liczbą IDRF i kompletnością resekcji.

Powszechnie przyjmuje się, że guzy o niekorzystnej histologii mają tendencję do większego naciekania struktur naczyniowych i tym samym utrudniają resekcję, co nie znalazło potwierdzenia w moim badaniu.

Każdy z warunków GTR (masa resztkowa guza nie przekraczająca 5–10 ml lub 5–10%) może mieć inne znaczenie w różnych objętościach guza i masy ciała/wzrostu

małoletniego pacjenta. Oba kryteria powinny być spełnione celem precyzyjnego określenia doszczędności GTR.

Możliwość zastosowania w badaniu TK jedynie krótkotrwałej sedacji w przeciwieństwie do MR (który również jest metodą do rozważenia, jednak wymaga dłuższego znieczulenia ogólnego) sprawia, iż metoda zyskała przewagę w niniejszej analizie, szczególnie w bezpośrednim okresie pooperacyjnym u chorych obciążonych zarówno onkologicznie, jak i przebyłym rozległym zabiegiem.



Rycina 27. Diagram podsumowujący badanie zawierający pacjentów zdyskwalifikowanych z badania, zakwalifikowanych do analizy, podzielonych na dwie grupy w zależności od spełnienia kryteriów GTR oraz opisujący wyniki odległe w obu grupach.

WKT wykonane do 7. doby pooperacyjnej włącznie, przed rozwojem procesów regeneracyjnych, przed ponownym rozpoczęciem chemioterapii i przed możliwością rozwoju jakiegokolwiek nawrotu w 1. tygodniu pooperacyjnym wydaje się być bardziej obiektywna i pozwala na precyzyjny opis masy resztkowej.

Analiza nieujednoliconych protokołów operacyjnych ograniczała w znaczny sposób pozyskiwanie danych o resekcji NBL. Wprowadzenie do badania raportowania zgodnie z INSRF w istotny sposób ułatwiło by zgromadzenie danych do analizy przewodu, ujednoliciło opisy protokołów operacyjnych oraz sprecyzowało poziom doszczętności procedury.

Leczenie chirurgiczne zaawansowanych postaci NBL w stadium III i IV (INSS), zwłaszcza z obecnością jednego lub więcej IDRF, stwarzają znaczne trudności chirurgowi. Rekomendowanym postępowaniem jest procedura GTR, która znacząco poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Stąd duże znaczenie ma maksymalnie zobiektywizowana ocena masy resztkowej po resekcji guza, która pomoże zdecydować o dalszym schemacie leczenia pooperacyjnego. WKT pola operacyjnego jest obiektywną oceną doszczętności GTR i pokazuje realną bezpośrednią sytuację pooperacyjną. WKT wykonywana przy użyciu narzędzi informatycznych mogłaby w znacznym stopniu zobiektywizować ocenę GTR, co pozwoliłoby na bardziej precyzyjną alokację chorych do właściwej ścieżki terapeutycznej i w konsekwencji poprawę wyników leczenia.

7. Wnioski

1. WKT (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) pola operacyjnego po zabiegu GTR u dzieci leczonych z powodu NBL pozwala uniknąć – poprzez wyprzedzenie – procesów występujących w łożu pooperacyjnej, obserwowanych zwykle podczas późnej kontroli pooperacyjnej i wpływających niekorzystnie na dokładność obrazowania późnego
2. Wybór TK ze wzmocnieniem kontrastowym jako metody obrazowania wydaje się być optymalny i wskazany u pacjentów poddanych wczesnej kontroli doszczętności GTR u dzieci leczonych z powodu NBL z powodu wysokiej zdolności do identyfikacji resztkowej masy guza jako unaczynionej struktury tkankowej i małego obciążenia badanego pacjenta poprzez zastosowanie jedynie krótkotrwałej sedacji
3. Wyniki niniejszej rozprawy pozwalają przyjąć założenie, że wpływ WKT (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) u dzieci po operacji GTR leczonych z powodu NBL na bardziej precyzyjną alokację pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej skłoni do ujednoczenia protokołów operacyjnych poprzez doprecyzowanie poziomu doszczętności procedury, co w konsekwencji powinno wpłynąć na poprawę wyników leczenia i utrzymania WKT jako metody weryfikującej.

Aneks

Referencje, formularz świadomej zgody

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY
na wykorzystanie danych klinicznych małoletniego pacjenta
z przebiegu wczesnej kontroli pooperacyjnej po resekcji neuroblastoma
(szczególnie wyników badań obrazowych)

Małoletni pacjent: [imię, nazwisko, PESEL]

Ww. dane kliniczne będą wykorzystane celem oceny wartości wczesnej kontroli doszczętności po zabiegu GTR neuroblastoma w ramach pracy naukowej pt. „Wczesna kontrola tomograficzna pola operacyjnego jako próba obiektywizacji oceny doszczętności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu neuroblastoma”.

Autor: lek. Anna Wojtyłko

Ja, niżej podpisany przedstawiciel ustawowy małoletniego pacjenta / małoletni pacjent, który ukończył 16 lat lub nie ukończył 16 lat, ale jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć opinię w sprawie swego uczestnictwa w badaniu, niniejszym oświadczam, że:

1. wyrażam zgodę na ocenę wyników pooperacyjnej kontroli TK/MR u małoletniego pacjenta, którego jestem przedstawicielem ustawowym /u mnie, przeprowadzanej w ramach obowiązującego protokołu terapeutycznego, celem określenia stopnia doszczętności GTR, w formie pracy naukowej;
2. zrozumiałem/-am opisany powyżej charakter i cel pracy naukowej;

3. zostałem/-am uprzednio poinformowany/-a o celu, sposobie i warunkach przeprowadzenia pracy naukowej
4. miałem/-am możliwość zadawania pytań prowadzącemu pracę naukową, a także otrzymałem wyczerpujące odpowiedzi na zadane pytania;
5. uzyskałem/-am informację o możliwości odstąpienia małoletniego pacjenta od udziału w pracy naukowej w każdym jego stadium.

Podpis przedstawiciela ustawowego:

1.

2.

Leczenie zaawansowanych postaci neuroblastoma jest trudne; usunięcie chirurgiczne guza w całości często jest niemożliwe. Wycięcie przeważającej objętości guza znacząco poprawia rokowanie. Ocena doszczętności resekcji (czyli jaka część objętościowo guza została usunięta) pozwala na ukierunkowanie postępowania pooperacyjnego, co daje lepsze wyniki leczenia. By ocenić doszczętność zabiegu wykonuje się pooperacyjne badanie TK/MR i porównuje się je z badaniem przedoperacyjnym. Kontrola pooperacyjna jest obligatoryjna we wszystkich obowiązujących schematach leczenia neuroblastoma, natomiast czas, kiedy przeprowadza się badanie nie jest ściśle sprecyzowany, najczęściej 1–3 miesiące po operacji (wówczas wynik nie jest obiektywny, ma na niego wpływ wiele czynników: proces gojenia, odpowiedź na chemioterapię, wznowa). Stąd, by wynik był obiektywny wprowadzamy w.w. schemat wcześniejszego (do 7.doby pooperacyjnej) obrazowania TK/MR, którym objęte będzie Państwa dziecko.

Wykaz rycin

Rycina 1.	Diagramy ilustrują związek pomiędzy guzem (NB) a naczyniami w dwóch widokach, odpowiednio w płaszczyznach prostopadłych i równoległych do osi naczynia. (a) Kontakt oznacza, że pomiędzy guzem a sąsiednią strukturą nie ma widocznej warstwy. (b) Naczynie jest otoczone przez guz i jest klasyfikowane jako IDRF.....	38
Rycina 2.	Klasyfikacja grup ryzyka COG	40
Rycina 3.	Przebieg selekcji pacjentów i kwalifikacji do badania z uwzględnieniem kryteriów wykluczenia	67
Rycina 4.	Etapy badania: 1. Analiza dokumentacji medycznej; 2. Kwalifikacja pacjenta do badania; 3. Analiza obrazowania TK przedoperacyjnego i pooperacyjnego, wyliczenie masy resztkowej po GTR.	68
Rycina 5.	Opis grupy analizowanych 61 pacjentów, poddanych przedoperacyjnemu leczeniu chemicznym, następnie po wykazaniu przynajmniej jednej IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym i kwalifikacji do zabiegu GTR, ocenionego przez chirurga oraz na podstawie doszczętności GTR w WKT	70
Rycina 6.	Płeć pacjentów.....	71
Rycina 7.	Lokalizacja guza pierwotnego w grupie analizowanych pacjentów	72
Rycina 8.	Stadium zaawansowania guza w grupie analizowanych pacjentów	73
Rycina 9.	Rozpoznanie histopatologiczne guza w grupie analizowanych pacjentów	74
Rycina 10.	TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego, z obecnością jednego IDRF-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.	77
Rycina 11.	Rekonstrukcja 3D obrazowania przedoperacyjnego przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza, z obecnością jednego IDRF-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.	77
Rycina 12.	Objętość guza $v=341300.00 \text{ mm}^3$, w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego z obecnością jednego IDRF-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej.....	78

- Rycina 13. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy I: 4-letniej dziewczynki z ogromnym guzem nadnercza prawego z obecnością jednego IDRF-encasement szypuły naczyniowej nerki prawej; nie uwidoczniiono masy resztkowej guza, doszczętność GTR = 100%. 79
- Rycina 14. TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony. 80
- Rycina 15. Rekonstrukcja 3D obrazowania przedoperacyjnego przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony. 81
- Rycina 16. Objętość guza $v=43420.00 \text{ mm}^3$, w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony. 82
- Rycina 17. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy II: rocznej dziewczynki z guzem rynny przykręgosłupowej po stronie lewej, dogłowo od ogona trzustki, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. z zajęciem szypuły naczyniowej śledziony. Objętość pooperacyjna guza= 2605 mm^3 , doszczętność zabiegu na poziomie 94%. 83
- Rycina 18. TK przedoperacyjne przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy krezkowej górnej 84
- Rycina 19. Objętość guza $v=15730.00 \text{ mm}^3$ w obrazowaniu TK przedoperacyjnym przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy krezkowej górnej..... 85
- Rycina 20. WKT (wczesna kontrola tomograficzna) do 7. doby pooperacyjnej przykładowego pacjenta z grupy III: 3-letniego chłopca z guzem przestrzeni zaotrzewnowej okołoaortalnym, z obecnością powyżej jednego IDRF, m.in. encasement aorty, pnia trzewnego oraz tętnicy krezkowej górnej. Objętość pooperacyjna guza= 4544.00 mm^3 , doszczętność zabiegu na poziomie 71.11%, brak spełnienia warunków GTR. 86
- Rycina 21. Porównanie objętości guzów przed i po resekcji – statystycznie istotna różnica . 88

Rycina 22. Test kolejności par Wilcozona $p=0,00000$	88
Rycina 23. Zależność statystyczna między liczbą IDRF a doszczętnością resekcji NBL	93
Rycina 24. Obserwowani pacjenci	94
Rycina 25. Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi, w tym przeżyciami. Diagram w liczbach całkowitych	95
Rycina 26. Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi, w tym przeżyciami. Diagram proporcjonalny	96
Rycina 27. Diagram podsumowujący badanie zawierający pacjentów zdyskwalifikowanych z badania, zakwalifikowanych do analizy, podzielonych na dwie grupy w zależności od spełnienia kryteriów GTR oraz opisujący wyniki odległe w obu grupach	113

Wykaz tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja Evansa	32
Tabela 2.	Klasyfikacja St. Jude	33
Tabela 3.	Klasyfikacja INSS	34
Tabela 4.	Radiologiczne czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych (IDRF) u pacjentów z neuroblastoma	36
Tabela 5.	Klasyfikacja z uwzględnieniem IDRF. Skala oceny ryzyka w przypadku neuroblastoma (INRGSS)	37
Tabela 6.	Przedział wiekowy oraz mediana i średnia wieku analizowanych pacjentów	71
Tabela 7.	Lokalizacja guza pierwotnego w grupie analizowanych pacjentów	72
Tabela 8.	Stadium zaawansowania NBL zgodnie z klasyfikacją INSS w grupie analizowanej pacjentów	73
Tabela 9.	Rozpoznania histopatologiczne w grupie analizowanych pacjentów	75
Tabela 10.	Doba pooperacyjna, w której wykonano wczesną kontrolę tomograficzną pola operacyjnego po zabiegu GTR NBL	75
Tabela 11.	Podział na 3 grupy doszczętności resekcji w analizowanej grupie pacjentów.....	76
Tabela 12.	Porównanie objętości guza przed i po zabiegu GTR	87
Tabela 13.	Zależność między doszczętnością resekcji a wiekiem pacjenta oraz doba pooperacyjną, w której została wykonana wczesna kontrola tomograficzna pola operacyjnego po zabiegu GTR NBL – dla obu grup wynik nieznamienny .	89
Tabela 14.	Zależność pomiędzy rozpoznaniem histopatologicznym a doszczętnością resekcji NBL	90
Tabela 15.	Zależność pomiędzy stadium zaawansowania guza zgodnie z INSS a doszczętnością resekcji NBL	91
Tabela 16.	Zależność między liczbą IDRF a doszczętnością resekcji NBL	92
Tabela 17.	Zależność między doszczętnością zabiegu GTR NBL a wynikami odległymi, w tym przeżyciami	94

Bibliografia

1. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2012;21:2–14.
2. De Campos Vieira Abib S, Chui CH, Cox S, Abdelhafeez AH, Fernandez-Pineda I, Elgendy A, et al. International Society of Paediatric Surgical Oncology (IPSO) Surgical Practice Guidelines. *ecancermedicalscience*. 2022;16.
3. Bałaj M, Kaliciński P. *Chirurgia dziecięca*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2016.
4. Carachi R, Grosfeld JL. *The Surgery of Childhood Tumors*. Berlin Heidelberg; 2016.
5. Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *Radiographics*. 2018;38:566–80.
6. Balwierz W. Nerwiak zarodkowy współczulny: objawy kliniczne i wczesne rozpoznawanie. *Standardy Medyczne Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2020;T. 17:653–9.
7. Brossard J, Bernstein ML, Lemieux B, Josee Brossard O. Neuroblastoma: an enigmatic disease [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-abstract/52/4/787/327658>
8. Chybicka A, Kazanowska B, Sawicz-Birkowska K. *Onkologia i hematologia dziecięca Tom 1* [Internet]. I. PZWL; 2008 [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://ksiegarnia.pwn.pl/Onkologia-i-hematologia-dziecieca-Tom-1-2,68943268,p.html>
9. Balwierz W. Current strategy in neuroblastoma. *Ann Diagn Paediatr Pathol*. 2004;8:33–8.
10. Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* [Internet]. 5th ed. San Diego: Academic Press; 2011 [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123751546000471>
11. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: Diagnosis of neuroblastoma. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2011;41.
12. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. *Die Krankhaften Geschwulste*. 1864;2:1864–5.
13. Gross RE. *The Surgery of Infancy and Childhood*. W. B Saunders Company, editor. 1953.
14. Koop CE; K WB; Horn, RC. Neuroblastoma in childhood; survival after major surgical insult to the tumor. 1955.
15. Jacobson JC, Clark RA, Chung DH. High-Risk Neuroblastoma: A Surgical Perspective. *Children*. 2023;10.

16. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:298–303.
17. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:289–97.
18. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: A review. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2014;24.
19. Matthyssens LE, Nuchtern JG, Van De Ven CP, Gabra HOS, Bjornland K, Irtan S, et al. A Novel Standard for Systematic Reporting of Neuroblastoma Surgery: The International Neuroblastoma Surgical Report Form (INSRF): A Joint Initiative by the Pediatric Oncological Cooperative Groups SIOPEN, COG, and GPOH. *Annals of Surgery*. 2022;275.
20. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: Molecular pathogenesis and therapy. *Annual Review of Medicine*. 2015;66:49–63.
21. Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, Austin M, Heaton TE, Bruny J, et al. Update on neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54.
22. Chen AM, Trout AT, Towbin AJ. A review of neuroblastoma image-defined risk factors on magnetic resonance imaging. *Pediatric Radiology*. 2018;48:1337–47.
23. McCarville MB. Imaging neuroblastoma: What the radiologist needs to know. *Cancer Imaging*. 2011;11.
24. Lanza C, Galeazzi V, Carboni N, De Berardinis A, De Marino L, Barile A, et al. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: Role of radiologist. *Gland Surgery*. 2019;8:S168–77.
25. Brisse HJ, Mccarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project 1. *Radiology* [Internet]. 261. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
26. Kushner BH. Neuroblastoma: A Disease Requiring a Multitude of Imaging Studies* [Internet]. Available from: http://www.snm.org/ce_online
27. Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: A radiological review. *Cancer Imaging*. 2015;15.
28. Mehta K, Haller JO, Legasto AC. Imaging neuroblastoma in children. *Critical Reviews in Computed Tomography*. 2003;44.
29. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2002;22.
30. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, Meyer JS, Hoffer FA, Jaramillo D, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: Report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology*. 2002;223.

31. Hugosson C, Nyman R, Jorulf H, McDonald P, Rifai A, Kofide A, et al. Imaging of abdominal neuroblastoma in children. *Acta Radiologica*. 1999;40.
32. Boubaker A, Delaloye AB. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;52:388.
33. Vik TA, Pfluger T, Kadota R, Castel V, Tulchinsky M, Farto JCA, et al. 123I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;52:784–90.
34. Liu B, Servaes S, Zhuang H. SPECT/CT MIBG Imaging Is Crucial in the Follow-up of the Patients with High-Risk Neuroblastoma. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018;43:232–8.
35. Tang HR, Da Silva AJ, Matthay KK, Price DC, Huberty JP, Hawkins RA, et al. Neuroblastoma imaging using a combined CT scanner–scintillation camera and 131I-MIBG. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42:237–47.
36. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:3008–17.
37. Colon NC, Chung DH. Neuroblastoma. *Advances in Pediatrics*. 2011;58:297–311.
38. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1984;73:405–16.
39. Beasley SW. Ashcraft’s Pediatric Surgery. *ANZ Journal of Surgery*. 2011;11:840–840.
40. Westermann F, Muth D, Benner A, Bauer T, Henrich KO, Oberthuer A, et al. Distinct transcriptional MYCN/c-MYC activities are associated with spontaneous regression or malignant progression in neuroblastomas. *Genome Biology*. 2008;9.
41. Hansford LM, Thomas WD, Keating JM, Burkhart CA, Peaston AE, Norris MD, et al. Mechanisms of embryonal tumor initiation: Distinct roles for MycN expression and MYCN amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101.
42. Wakamatsu Y, Watanabe Y, Nakamura H, Kondoh H. Regulation of the neural crest cell fate by N-myc: Promotion of ventral migration and neuronal differentiation. *Development*. 1997;124.
43. Fredlund E, Ringnér M, Maris JM, Pålman S. High Myc pathway activity and low stage of neuronal differentiation associate with poor outcome in neuroblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105.
44. Evans AE, D’Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Children’s cancer study group A. Cancer*. 1971;27:374–8.
45. Harmer MH. TNM classification of malignant tumours. Geneva: UICC; 1982.
46. Phelps HM, Ndolo JM, Van Arendonk KJ, Chen H, Dietrich HL, Watson KD, et al. Association between image-defined risk factors and neuroblastoma outcomes. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54.

47. Mansfield SA, McCarville MB, Lucas JT, Krasin MJ, Federico SM, Santana VM, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Image-Defined Risk Factors in High-Risk Neuroblastoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;29.
48. Parhar D, Joharifard S, Lo AC, Schlosser MP, Daodu OO. How well do image-defined risk factors (IDRFs) predict surgical outcomes and survival in patients with neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*. 2020;36.
49. Temple WC, Vo KT, Matthay KK, Balliu B, Coleman C, Michlitsch J, et al. Association of image-defined risk factors with clinical features, histopathology, and outcomes in neuroblastoma. *Cancer Medicine*. 2021;10:2232–41.
50. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39.
51. Shimada H, Ikegaki N. Genetic and Histopathological Heterogeneity of Neuroblastoma and Precision Therapeutic Approaches for Extremely Unfavorable Histology Subgroups. *Biomolecules*. 2022;12.
52. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *The Journal of experimental medicine*. 1910;12:556.
53. Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Sarnacki S, Pasqualini C. High-risk neuroblastoma treatment strategy: The experience of the SIOPEN group. *Bulletin du Cancer*. 2018;105:918–24.
54. Tsuchida Y, Honna T, Kamii Y, Asahara S, Sugita K, Taguchi N, et al. Radical excision of primary tumor and lymph nodes in advanced neuroblastoma: combination with intensive induction chemotherapy. *Pediatric Surgery International*. 1991;6.
55. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The Impact of Gross Total Resection on Local Control and Survival in High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2004.
56. Von Allmen D, Davidoff AM, London WB, Van Ryn C, Haas-Kogan DA, Kreissman SG, et al. Impact of extent of resection on local control and survival in patients from the COG A3973 study with high-risk neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35.
57. Fish JD, Grupp SA. Stem cell transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41:159–65.
58. Luo YB, Cui XC, Yang L, Zhang D, Wang JX. Advances in the Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Chinese Medical Journal*. 2018;131.
59. Bowen KA, Chung DH. Recent advances in neuroblastoma. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21.
60. Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surgery Today*. 2010;40:526–32.
61. Campagna G, Rosenfeld E, Foster J, Vasudevan S, Nuchtern J, Kim E, et al. Evolving biopsy techniques for the diagnosis of neuroblastoma in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018;53.

62. Overman RE, Kartal TT, Cunningham AJ, Fialkowski EA, Naik-Mathuria BJ, Vasudevan SA, et al. Optimization of percutaneous biopsy for diagnosis and pretreatment risk assessment of neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020;67.
63. Ben Barak A, Golan H, Waldman D, Arkovitz MS. Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Isr Med Assoc J*. 2017;19:691–5.
64. Zwaveling S, Tytgat GAM, Van Der Zee DC, Wijnen MHWA, Heij HA. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice? *Pediatric Surgery International*. 2012;28:953–9.
65. Holmes K, Pötschger U, Pearson ADJ, Sarnacki S, Cecchetto G, Gomez-Chacon J, et al. Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients with Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report from the HR-NBL1/SIOPEN Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020.
66. Yeung F, Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Is complete resection of high-risk stage IV neuroblastoma associated with better survival? *J Pediatr Surg*. 2015;50:2107–11.
67. Liu Z-L, Xiao Y-H, Chen D-X, Wang Z. The impact of gross total resection on survival in children with stage III/IV neuroblastoma--study of clinical efficacy in 21 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:2253–7.
68. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2002;12.
69. Kiely E. A technique for excision of abdominal and pelvic neuroblastomas. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2007;89.
70. Pandit N, Awale L, Adhikary S, Banerjee JK, Ghosh S, Kulkarni S, et al. Modified Makuuchi incision for major upper abdominal surgeries. *Polish Journal of Surgery*. 2019;91.
71. Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, Kaya C, Polat F, Atan A. Use of modified Makuuchi incision for surgical treatment of abdominal tumor in children. *Archivos Espanoles de Urologia*. 2022;75:282–6.
72. Niezgodą A, Balwierz W, Bysiek A, Miezyński W, Klekawka T, Garus K. Can intensive induction chemotherapy eradicate retroperitoneal lymph node metastases in children over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma? *Przegląd lekarski*. 2004;61 Suppl 2.
73. Tsuchida Y, Kaneko M. Surgery in pediatric solid tumors with special reference to advanced neuroblastoma. *Acta Paediatrica Taiwanica*. 2002;43.
74. Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, Uchino J ichi, Iwafuchi M, Makino S ichi, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: A report from the study group of Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 1992;27.
75. Yokoyama J, Ikawa H, Endow M, Fuchimoto Y, Watanabe K, Hosoya R, et al. The role of surgery in advanced neuroblastoma. *European Journal of Pediatric Surgery*. 1996;6.
76. Pranikoff T, Hirschl RB, Schnauffer L. Approach to cervicothoracic neuroblastomas via a trap-door incision. *Journal of Pediatric Surgery*. 1995;30.
77. Chui CH, Thirugnanam A. Trapdoor anterior thoracotomy for cervicothoracic and apical thoracic neuroblastoma in children. *Pediatric Surgery International*. 2020;36.

78. Christison-Lagay ER, Darcy DG, Stanelle EJ, Dasilva S, Avila E, La Quaglia MP. “Trap-door” and “clamshell” surgical approaches for the management of pediatric tumors of the cervicothoracic junction and mediastinum. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49.
79. Qureshi SS, Patil VP. Feasibility and safety of thoracoabdominal approach in children for resection of upper abdominal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47.
80. Ross SLP, Greenwald BM, Howell JD, Pon S, Rutigliano DN, Spicyn N, et al. Outcomes following thoracoabdominal resection of neuroblastoma. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2009;10.
81. Martucciello G, Paraboschi I, Avanzini S, Fati F. Thoraco-abdominal neuroblastoma resection: the thoracophrenolaparotomic (TPL) approach. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;68.
82. Qureshi SS, Rent EG, Bhagat M, Dsouza P, Kembhavi S, Vora T, et al. Chyle leak following surgery for abdominal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51.
83. Chui CH. Mesenteric lymphatic ligation in the prevention of chylous fistulae in abdominal neuroblastoma surgery. *Pediatric Surgery International*. 2014;30.
84. Zeidan S, Delarue A, Rome A, Roquelaure B. Fibrin glue application in the management of refractory chylous ascites in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;46.
85. Pio L, Blanc T, de Saint Denis T, Irtan S, Valteau-Couanet D, Michon J, et al. Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases. *Pediatric Blood and Cancer*. 2019;66.
86. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2002;37:1574–8.
87. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1994;29:128–33.
88. Kelleher CM, Smithson L, Nguyen LL, Casadiego G, Nasr A, Irwin MS, et al. Clinical outcomes in children with adrenal neuroblastoma undergoing open versus laparoscopic adrenalectomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48.
89. Chen DX, Hou YH, Jiang YN, Shao LW, Wang SJ, Wang XQ. Removal of pediatric stage IV neuroblastoma by robot-assisted laparoscopy: A case report and literature review. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7.
90. Galganski LA, Hirose S, Saadai P. Resection of a thoracoabdominal ganglioneuroma via a retroperitoneal minimally invasive approach. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2019;40.
91. Leclair MD, De Lagausie P, Becmeur F, Varlet F, Thomas C, Valla JS, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15.
92. Danoussou D, Irtan S. Place de la chirurgie mini-invasive dans la prise en charge du neuroblastome de l’enfant. *Revue d’Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2015;3:197–205.
93. de Barros F, Romão RLP, de Pinho-Apezato ML, Prieto Velhote MC, Schilaich Ricardi LR, Gonçalves Leal AJ, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children for neuroblastoma: report of case series. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22:79–81.

94. Tognon C, Pulvirenti R, Fati F, De Corti F, Viscardi E, Volpe A, et al. Anesthesia in children with neuroblastoma, perioperative and operative management. *Children*. 2021;8.
95. Aslam SL, Haque A, Jamil MT, Ariff M, Nasir S. Safety and Efficacy of Procedural Sedation and Analgesia in Pediatric Oncology Patients. *Cureus*. 2020;
96. Johnson BL, Todd HF, Vasudevan SA, Nuchtern JG, Patel NV, Naik-Mathuria BJ. Subcutaneous analgesic system versus epidural for post-operative pain control in surgical pediatric oncology patients. *Journal of Pediatric Surgery*. 2021;56.
97. Pio L, Avanzini S, Mattioli G, Martucciello G, Sementa AR, Conte M, et al. Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52.
98. Romero M, Kapur G, Baracco R, Valentini RP, Mattoo TK, Jain A. Treatment of Hypertension in Children With Catecholamine-Secreting Tumors: A Systematic Approach. *Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17.
99. Tobias JD. Preoperative blood pressure management of children with catecholamine-secreting tumors: Time for a change. *Paediatric Anaesthesia*. 2005;15.
100. Kain ZN, Shamberger RS, Holzman RS. Anesthetic management of children with neuroblastoma. *J Clin Anesth*. 1993;5:486–91.
101. Liu T, Lv Z, Xu W, Liu J, Sheng Q. Role of image-defined risk factors in predicting surgical complications of localized neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*. 2020;36.
102. Liu Y, Pan C, Tang JY, Chen J, Zhou M, Ye QD. What is the result: Chylous leakage following extensive radical surgery of neuroblastoma. *World Journal of Pediatrics*. 2012;8.
103. Ou P, Schmit P, Layouss W, Sidi D, Bonnet D, Brunelle F. CT angiography of the artery of Adamkiewicz with 64-section technology: First experience in children. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28.
104. Rees H, Markley MA, Kiely EM, Pierro A, Pritchard J. Diarrhea after resection of advanced abdominal neuroblastoma: A common management problem. *Surgery*. 1998;123.
105. Tokiwa K, Fumino S, Ono S, Iwai N. Results of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of abdominal neuroblastoma. *Archives of Surgery*. 2003;138.
106. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, Rao PV, Hayes FA, Bowman LC, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998.
107. Fahy AS, Roberts A, Nasr A, Irwin MS, Gerstle JT. Long term outcomes after concurrent ipsilateral nephrectomy versus kidney-sparing surgery for high-risk, intraabdominal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54.
108. Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Pritchard J, Pierro A. Pelvic neuroblastoma: Low mortality and high morbidity. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000;35.
109. Gains J, Mandeville H, Cork N, Brock P, Gaze M. Ten challenges in the management of neuroblastoma. *Future Oncol*. 2012;8:839–58.

110. Balwierz W. Strategia postępowania w nerwiaku zarodkowym. *Przegl Lek.* 2004;61 Suppl 2:3–8.
111. Zage PE, Louis CU, Cohn SL. New aspects of neuroblastoma treatment: ASPHO 2011 symposium review. *Pediatric Blood and Cancer.* 2012;58:1099–105.
112. Schäfer JF, Gassenmaier S, Warmann S, Urla C, Frauenfeld L, Flaadt T, et al. Local MRI before and after Tumor Resection in Neuroblastoma: Impact of Residual Disease on Event Free Survival. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12:7297.
113. Abdelhafeez H, Wilson S, Nagras S, Sheth M, Dominic C, Gandhi S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with paediatric cancer in low-income, middle-income and high-income countries: a multicentre, international, observational cohort study. *BMJ Open.* 2022;12.
114. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata JI, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer.* 1999;86.
115. Holmes K, Sarnacki S, Poetschger U, Monclair T, Cecchetto G, Buffa P, et al. Influence of surgical excision on survival of patients with high risk neuroblastoma. report from study 1 of siop europe (SIOPEN). *Pediatric Blood and Cancer.* 2013;60.
116. Staartjes VE, Togni-Pogliorini A, Stumpo V, Serra C, Regli L. Impact of intraoperative magnetic resonance imaging on gross total resection, extent of resection, and residual tumor volume in pituitary surgery: systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24:644–56.
117. Von Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *Journal of Pediatric Surgery.* 2005;40.