

# **НЕЙРОБЛАСТОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА**

**Учебное пособие**

**Москва  
2021**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,  
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Кафедра детской онкологии, клинической онкологии и радиологии**

УВЕРЖДЕНО  
Решением Ученого Совета  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
«20» февраля 2024 г.

ОДОБРЕНО  
Решением Учебно-методического Совета  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
«28 « января 2024 г.

# **Нейробластома у детей и подростков: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика**

**Учебное пособие**

Москва  
2024

Организация-разработчик: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор – д.м.н., профессор Новичкова Г. А.)

Нейробластома: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика, учебное пособие / Т. В. Шаманская, Д. Ю. Качанов, Ю. Н. Ликарь, Д. М. Коновалов, М. Э. Дубровина, А. П. Щербаков, А. Е. Друй, Н. А. Андреева, А. С. Шарлай – М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. 2024. – 84 с.

Цель – систематизировать современные данные по эпидемиологии, клинической презентации и диагностике нейробластомы. В учебном пособии представлены основные данные по эпидемиологии нейробластомы у детей, особенности клинического течения заболевания, включая паранеопластические синдромы, рассмотрены современные подходы к диагностике, включая роль визуализационных и радиоизотопных методов исследования, а также молекулярной диагностики.

Данное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры детской онкологии, клинической онкологии и радиологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и сотрудниками профильных структурных подразделения ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пособие предназначено для обучающихся по программам высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре, подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, а также для врачей-специалистов, получивших постдипломное образование по специальности детская онкология/гематология.

Табл. 4, рис. 32. Библиогр.: 108 назв.

**Рецензенты:**  
д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница» **Цаур Григорий Анатольевич**  
д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO PИИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России **Румянцев Сергей Александрович**  
к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В. А. Алмазова» Минздрава России **Диникина Юлия Валерьевна**

## ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) – это злокачественная опухоль симпатической нервной системы, происходящая из клеток нервного гребня. Новообразование располагается в области структур симпатической нервной системы – в забрюшинном пространстве, грудной клетке, области шеи и вдоль позвоночного столба, а также в области надпочечников.

Нейробластома характеризуется различными вариантами биологического поведения: от спонтанной регрессии первичной опухоли и метастатических очагов, «дозревания» до доброкачественной ганглионейромы (ГН), до бурной прогрессии заболевания, несмотря на проведение интенсивной терапии. Знание о феноменах биологического поведения, а также прогностическое значение клинических (возраст, стадия заболевания) и молекулярно-генетических факторов легло в основу разработки риск-адаптированных терапевтических подходов. В настоящее время при лечении НБ выделяют три группы риска, характеризующихся различным объемом терапии и отдаленным прогнозом: группа низкого риска (группа наблюдения в ряде протоколов), группа промежуточного риска и группа высокого риска.

У пациентов, отнесенных в группу низкого риска, при минимальном объеме терапии, нередко включающей только хирургическое лечение, удается достичь долгосрочной выживаемости более чем в 90 % случаев. Сохранение таких же высоких показателей выживаемости в группе промежуточного риска возможно только при использовании современных схем полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с хирургическим лечением, и в ряде случаев лучевой терапии (ЛТ). Пациенты группы высокого риска нуждаются в проведении интенсивной ПХТ, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), ЛТ и иммунотерапии (ИТ), при этом показатели долгосрочной общей выживаемости не превышают 50 %.

Необходимо отметить, что начало заболевания, носит как правило, неспецифический характер и диктует необходимость выполнения всего комплекса диагностического обследования для правильной постановки диагноза и определения группы риска. Таким образом, знания о клиническом течении опухолевого процесса, методах постановки диагноза, стадирования и терапии являются важным компонентом в ведении больных с НБ в практике врача детского онколога/гематолога.

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Гистологическая картина, характерная для заболевания, которое мы сейчас знаем под названием НБ, впервые была описана выдающимся немецким патологом Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow) в 1864 г. [1]. Однако на протяжении длительного времени, данное заболевание не выделялось как отдельная нозологическая единица. Термин «нейробластома» впервые был предложен американским патологом из Общего госпиталя Массачусетса Джеймсом Хомер Райтом (James Homer Wright) в 1910 г. В своей статье, опубликованной в Журнале экспериментальной медицины, Wright J. H. обобщил патогистологическую картину 12 ранее описанных случаев поражения надпочечников у детей, большинство из которых характеризовалось наличием метастатического поражения печени или костей скелета [2]. Он исключил ранее установленные диагнозы саркомы, круглоклеточной саркомы и лимфосаркомы и подчеркнул, что все случаи имели одинаковую гистологическую картину, характеризующуюся наличием клеток, формирующих розетки, и сходных по гистологической картине со структурами фетального надпочечника. Данный факт послужил основанием для предложенного термина «нейробластома». Следует отметить, что описанные розетки до настоящего времени имеют важное диагностическое значение и носят название розеток Хомера-Райта. Важным явилось то, что в своей работе Wright J. H. ссылался на две другие публикации, описывающие пациентов с опухолями надпочечника и определенным, но различающимся, характером распределения метастазов. В первой работе, опубликованной в 1901 г.

Уильямом Пеппер (William Pepper), врач из Филадельфии, представил описание 6 пациентов с опухолями надпочечника и массивным метастатическим поражением печени [3]. В другой, вышедшей в печать в 1907 г. статье, Роберт Грив Хатчисон (Robert Grieve Hutchison) обобщил клиническую картину пациентов с аналогичными опухолями надпочечника, но с поражением орбиты и костей черепа [4]. Данные публикации явились первым отражением в научной литературе многообразия клинических проявлений при НБ, и, как мы теперь знаем, описывали 4S и 4 стадии заболевания, которые до настоящего времени иногда обозначаются как синдром Пеппера и синдром Хатчисона. Позднее в 1927 г. был описан феномен спонтанного созревания («дозревания») НБ в ГН, что явилось отражением еще более сложного естественного течения заболевания у ряда пациентов.

Последующие годы были посвящены накоплению клинического материала о пациентах с НБ и разработке подходов к терапии. Наиболее значимый вклад в разработке тактики лечения НБ был сделан специалистами Детского госпиталя Бостона и Мемориального госпиталя в Нью-Йорке (США) [5,6]. В двух публикациях, обобщающих опыт лечения, более 400 пациентов с НБ, уже в то время, были подчеркнуты клинические особенности, оказывающие значительное влияние на течение и прогноз заболевания, включающие возможность быстрой фульминантной прогрессии и, наоборот, длительного индолентного течения, спонтанную регрессию у пациентов раннего возраста и различную локализацию метастатических очагов в зависимости от возраста.

Лечение пациентов с НБ в середине XX века складывалось из проведения хирургического вмешательства у пациентов с резектабельной опухолью и в ряде случаев использования ЛТ, получившей широкое распространение при других видах злокачественных новообразований (ЗНО). Внедрение цитостатических препаратов в лечение онкологических заболеваний у детей в 50–60 гг. прошлого века не обошло стороной и НБ. Одними из первых препаратов, которые начали применяться у пациентов с данным диагнозом, были циклофосфамид и винкристин.

Важнейшим событием в разработке дифференцированного подхода к лечению пациентов с НБ явилось внедрение в 1971 г. группой исследователей из Детского госпиталя Филадельфии под руководством Одри Эванс (Audrey Evans) системы оценки распространенности опухолевого процесса (система стадирования Эванс), включающей в себя 5 стадий заболевания (локализованные – 1–3 стадии, и две метастатические формы – 4S и 4) [7]. В этом же году данными авторами была детально описана 4S стадия НБ, представляющая собой уникальную метастатическую форму заболевания, характеризующуюся высокой частотой спонтанной регрессии и значительно лучшими отдаленными результатами лечения, по сравнению с пациентами с классической 4 стадией.

Обобщая в 1972 г. накопленный опыт лечения пациентов с НБ, Evans A. E. отмечала, что часть пациентов с локализованными формами заболевания могли быть излечены без проведения дополнительной адъювантной терапии, а пациентам с остаточной опухолью рекомендовалось проведение ЛТ на ложе опухоли. Напротив, комбинация цитостатических препаратов винкристин/циклофосфамид в течение 12 мес. могла приводить к клиническому улучшению у части пациентов с метастатической формой НБ и костными метастазами. Следует отметить, что особое внимание было обращено автором на будущие иммунотерапевтические подходы в лечении НБ, учитывая доказательства существования антител к опухолевым клеткам.

В дальнейшем понимание того факта, что в основе онкологических заболеваний лежат генетические изменения в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте) опухолевых клеток [8], привело к началу широкого изучения молекулярно-генетических изменений при НБ. В 1977 г. Brodeur G. описал делеции короткого плеча 1 хромосомы у пациентов с НБ, как первого неслучайного цитогенетического маркера при данном виде новообразований [9]. Пять лет спустя, в 1983 г., Schwab M. с коллегами выявили амплификацию гена MYCN у пациентов с НБ [10]. С момента описания амплификации гена MYCN, как важнейшего прогностического фактора при НБ, дифференцированный терапевтический подход к ведению пациентов с НБ, стал основываться не только на клинических характеристиках, но и на молекулярно-генетических особенностях опухоли.

В 1984 г. Shimada H. обобщил морфологические особенности нейрогенных опухолей в разработанной классификации, продемонстрировав возможность ее использования для прогнозирования течения заболевания (система Shimada).

В 1988 г. была разработана международная система оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System – INSS), которая в последующем была модифицирована в 1993 г. и в таком виде активно используется до настоящего времени [11].

Основываясь на накопленных знаниях протоколы терапии с конца XX века стали разделять пациентов на 3 группы риска: низкого (группа наблюдения), промежуточного и высокого. При этом указанное разделение используется до настоящего времени.

В 2008 г. сразу четырьмя исследовательскими группами была продемонстрирована роль гена ALK, как основного молекулярного события, ответственного за развитие семейных форм НБ, и онкогенного фактора при ряде спорадических случаев заболевания [12–15]. Важные данные о корреляции молекулярно-генетических характеристик метастатических форм НБ и возраста были получены исследователями из Мемориального онкологического центра Sloan-Kettering. Cheung N. K. с соавт. показали, что важным онкогенным механизмом у пациентов подросткового возраста и взрослых являются мутации гена ATRX, приводящие к активации механизма поддержания длины теломер [16].

В 2018 г. группой ученых под руководством Fischer M. (Университет Кельна, Германия) была разработана молекулярная классификация НБ, объясняющая клинически переменное течение заболевания механизмами поддержания длины теломер и их сочетанием с мутациями в компонентах сигнальных путей RAS-RAF-MEK и p53 [17].

Таким образом, постепенно в научном сообществе, занимающемся изучением и лечением пациентов с НБ, накапливалась информация о клинической презентации заболевания, особенностях локализации первичной опухоли и метастазов, подходах к гистологической классификации и выделению молекулярно-генетических особенностей НБ, что и легло в основу современных схем диагностики и терапии.



## ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

### 1.1 Определение и эпидемиология нейробластомы

Нейробластома – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома является самой частой экстракраниальной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 8 % в структуре заболеваемости ЗНО у детей и до 10 % в структуре смертности, преимущественно за счет пациентов группы высокого риска, что подчеркивает важность изучения данной проблемы и необходимость разработки новых методов лечения для больных с метастатической формой заболевания [18].

Показатель заболеваемости НБ составляет 1,0 на 100 тыс. детского населения в год [19]. Пик заболеваемости приходится на детей первых двух лет жизни, при этом НБ является самым частым ЗНО у детей первого года жизни. 90 % всех случаев заболевания приходится на детей младше 10 лет. Показатель заболеваемости НБ у подростков и молодых взрослых составляет 0,02–0,04 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. В литературе описаны единичные случаи заболевания и в более старшем возрасте с двумя возрастными пиками в 30 и 50 лет. При этом у взрослых пациентов НБ характеризуется особыми молекулярно-генетическими характеристиками опухоли, индолентным течением и неблагоприятным исходом.

При распределении по полу при НБ чаще болеют мальчики, но генетическая основа этого преобладания остается неизученной. В настоящее время четко не выделены факторы окружающей среды, влияющие на развитие заболевания.

В ряде случаев НБ можно выявить внутриутробно при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода. Опухоль чаще выявляется на третьем триместре беременности при проведении УЗИ. При этом УЗИ может применяться не только для оценки динамики размеров опухоли во время динамического наблюдения, но и с его помощью можно оценивать двигательную активность плода, что крайне важно при распространении опухоли в позвоночный канал. Более сложные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) плода могут быть зарезервированы при локализации опухоли в области шеи и грудной клетки, при подозрении на распространение ее в позвоночный канал. При этом методы, несущие лучевую нагрузку (компьютерная томография (КТ), радиоизотопные методы), не применяются для проведения дополнительной диагностики до рождения ребенка.

При пренатально-выявленной НБ первичная опухоль чаще располагается в области надпочечников (до 90 % от все случаев заболевания, рис. 1) и характеризуется низкой частотой встречаемости неблагоприятных цитогенетических маркеров и хорошим долгосрочным прогнозом.



**Рисунок 1.**  
УЗИ плода. 28 нед.  
гестации.  
Образование правого  
надпочечника  
размером 17–18 мм.

В настоящее время выделены гены *ALK* и *PHOX2B*, ответственные за семейные случаи заболевания, на долю которых приходится 1–2 % от всех случаев НБ. Впервые семейный случай развития НБ был описан в 1945 г. Dodge H.J. и Benner M.C. [20]. В 1972 г. Knudson A. высказал предположение, что двухударная теория канцерогенеза, описанная им на примере ретинобластомы, могла быть применена и к НБ [8]. Анализ эпидемиологических данных позволил высказать предположение, что герминальные мутации должны были лежать в основе 20–25 % случаев НБ, а риск развития НБ у потомков или сиблинга мог составлять 6–8 % [8]. Последующие исследования показали, что частота встречаемости семейной агрегации случаев НБ значительно ниже. Показано, что семейные формы заболевания отличаются значительной гетерогенностью в пределах одной семьи и могут включать как пациентов с локализованными, так и метастатическими формами НБ, а также пациентов с ГН. Кроме того, опухоли, развившиеся в одной семье, могут различаться по статусу гена *MYCN* и по прогнозу заболевания [21]. Было продемонстрировано, что часть семейных случаев НБ может сочетаться с заболеваниями, в основе которых лежит нарушение миграции и дифференцировки клеток нервного гребня (нейрокриопатии) [22], такие как болезнь Гиршпрунга и врожденный синдром центральной гиповентиляции.

Помимо семейных форм заболевания повышенный риск развития НБ отмечен при целом ряде генетических синдромов. К данным синдромам относят синдромы, сопровождающиеся макросомией, такие как синдром Беквитта-Видемана, синдром Сотоса (ген *NSD1*), синдром Уивера (ген *EZH2*), а также синдромы, в основе которых лежат герминальные мутации генов, вовлеченных в сигнальный путь RAS-RAF-MEK, включая нейрофиброматоз I типа (ген *NF1*), синдром Нунан (ген *PTPN11*) и синдром Костелло (ген *HRAS*) [23]. Последняя группа генетических синдромов в настоящее время обозначается как расопатии (RAS-pathies) и представляется наиболее интересной, поскольку в недавних исследованиях показано вовлечение сигнального пути RAS-RAF-MEK в патогенез НБ группы высокого риска [24].

Список генетических синдромов, ответственных за повышенный риск развития НБ представлен в таблице 1.

**Таблица 1. Генетические синдромы, предрасполагающие к развитию НБ [23]**

Генетический синдром	Ген/гены
Синдром Беквитта-Видемана	<i>CDKN1C, KCNQ1OT1, H19, ICR1</i>
Синдром Сотоса	<i>NSD1</i>
Синдром Уивера	<i>EZH2</i>
Синдром Ли-Фраумени	<i>TP53</i>
Нейрофиброматоз I типа	<i>NF1</i>
Синдром Костелло	<i>HRAS</i>
Синдром Нунан	<i>PTPN11</i>
Синдром семейной параганглиомы/ феохромоцитомы	<i>SDHB</i>

Кроме того, описана ассоциация НБ и врожденных пороков развития, наиболее часто с пороками сердца. У таких детей опухоль часто выявляется случайно при прохождении диспансерного обследования или обследования перед оперативным вмешательством [25].

Большинство случаев развития НБ – это спорадические события.

**1.2 Анатомическая локализация и клиническая презентация нейробластомы**  
Наиболее частой анатомической локализацией первичной опухоли при НБ является область надпочечников (40 % при локализованных формах и 60 % при метастатическом заболевании) и забрюшинное пространство (30 %). В заднем средостении первичная опухоль встречается в 20 % от всех случаев заболевания. К более редким локализациям относят область шеи (1–2 %) и малого таза (1–2 %).

Необходимо отметить, что в 1% случаев НБ может характеризоваться наличием отдаленных метастазов без выявления первичного очага. Чаще всего метастазы располагаются в костях скелета, костном мозге (КМ) и орбите. При подобной клинической презентации болезни возникают сложности в постановке диагноза, проводится дифференциальный диагноз между лейкозами и другими видами ЗНО, что зачастую приводит к позднему началу специфической терапии.

Нейробластома может дебютировать с клинической симптоматики, которая зависит от анатомического расположения первичной опухоли и ее размеров, локализации и распространенности метастатических очагов и наличия паранеопластических синдромов (ПНС). У 40 % пациентов отмечается локализованная форма заболевания. При расположении опухоли в области надпочечника и забрюшинном пространстве больные могут предъявлять жалобы на боли в животе, в ряде случаев выявляется увеличение размеров и асимметрия живота; при локализации опухоли в заднем средостении больного могут беспокоить кашель, одышка, однако, выявление опухоли может быть случайной находкой при проведении рентгенографии по поводу другого заболевания (например, ОРВИ). Локализация первичного очага в области шеи и задне-верхнего средостения может приводить к развитию синдрома Горнера (птоз – провисание верхнего века, миоз – уменьшение диаметра зрачкового отверстия и энофтальм – западение глазного яблока внутрь орбиты) на стороне поражения. Болевой синдром, запоры, нарушение мочеиспускания могут быть клиническими проявлениями НБ, локализованной в области малого таза.

Метастатическое распространение на момент дебюта заболевания выявляется более чем у половины пациентов с НБ, и, как правило, приводит к выраженной клинической симптоматике. Выделяют две метастатические формы НБ, которые различаются между собой по характеру и объему метастатического распространения, возрасту заболевших и прогнозу – 4 и 4S стадии. Клиническая картина в этих случаях может различаться.

Наиболее часто метастазы при НБ локализуются в КМ (70 %), костях скелета (50 %), отдаленных лимфатических узлах (30 %), печени (18 %) и орбите. Более редкая локализация метастазов в легких/плевре (до 10 %) при НБ, как правило, характеризует неблагоприятный прогноз и требуют экспертной оценки данных визуализации, особенно если это единственная зона метастазирования [26]. Локализация метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) редко встречается в дебюте заболевания (0,6 %) и более характерна для пациентов группы высокого риска, развивших неблагоприятное событие (рецидив, прогрессия). Достаточно характерным является метастазирование в региональные лимфатические узлы.

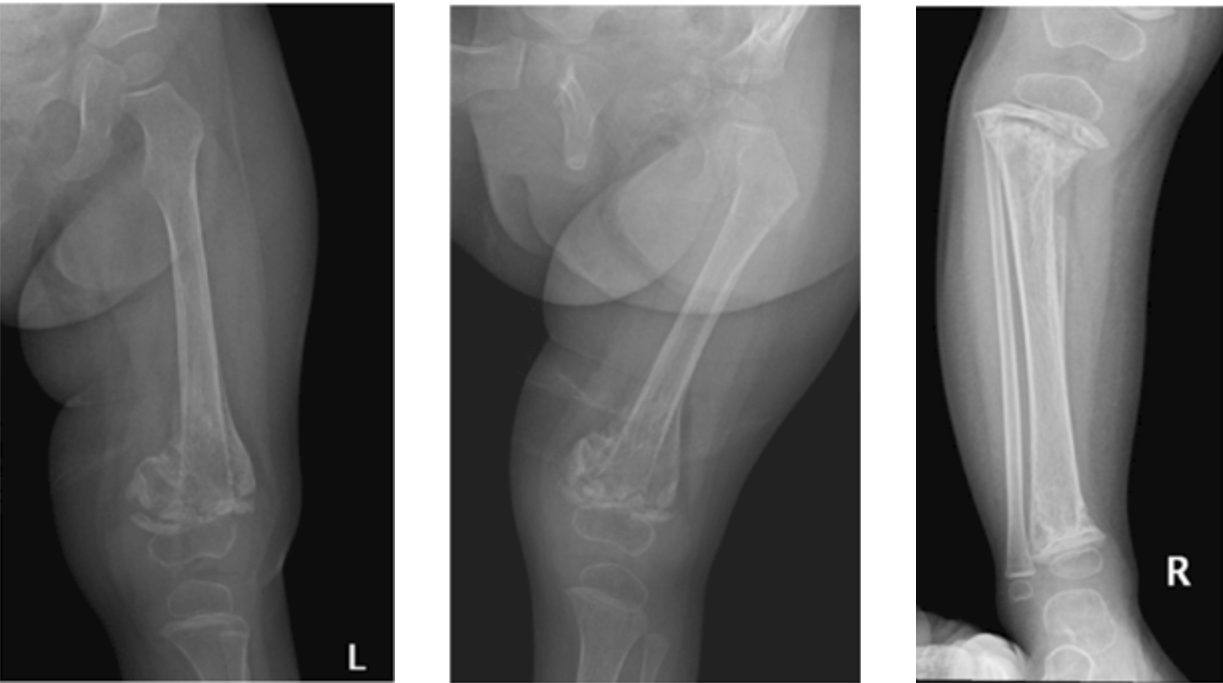
У детей первого года жизни метастатические очаги чаще выявляются в печени, подкожно-жировой клетчатке, что входит в понятие 4S стадии, которая характеризуется более благоприятным отдаленным прогнозом, чем истинная метастатическая форма – 4 стадия. Для 4 стадии, напротив, типичным является массивное поражение КМ и костные метастазы.

Метастатическое распространение опухоли, как правило, сопровождается клинической симптоматикой. При массивном метастатическом поражении печени при 4S стадии могут развиваться жизнеугрожающие состояния – абдоминальный компартмент синдром, который требует незамедлительного начала специфической терапии (ПХТ, ЛТ) и клинически проявляется увеличением в размерах живота за счет массивной гепатомегалии, снижением объема кормления и частыми срыгиваниями, отеками нижних конечностей, нарушением дыхания и мочеиспускания. Помимо клинических проявлений, отмечаются изменения в анализах крови (нарушение коагулограммы, чаще гипофибриногенемия, снижение значения альбумина и т.д.).

Локализация метастатических очагов в костях скелета может проявляться болевым синдромом, патологическими переломами (рис. 2).

К общим неспецифическим клиническим проявлениям в дебюте НБ относят: лихорадку, повышенную потливость, снижение аппетита, потерю массы тела,





**Рисунок 2.** Рентгенография нижних конечностей. В структуре нижней трети левой бедренной кости визуализируется участок вздутия кости с неровными нечеткими контурами на фоне которого отмечается патологический фрагментированный перелом, прилежащие мягкие ткани утолщены. Изменения верхней трети правой большеберцовой кости с признаками патологического перелома и периостальной реакцией по заднему контуру.

общее недомогание и т.д. Перечисленная клиническая симптоматика более характерна для метастатической формы заболевания, но может отмечаться и при массивных размерах первичной опухоли. Указанная неспецифическая симптоматика в ряде случаев затрудняет диагноз и приводит к поздней постановке диагноза НБ. В таблице 2 представлены основные клинические проявления при НБ.

**Таблица 2.** Клиническая симптоматика при НБ в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов

Локализация первичной опухоли	Симптомы
Шея/заднее средостение	Пальпируемое образование, синдром Горнера, кашель, одышка, боли в грудной клетке
Область надпочечников/забрюшинное пространство	Увеличение в размерах живота, асимметрия живота, пальпируемое образование, боли в животе
Малый таз	Задержка мочеиспускания, запоры, диарея, болевой синдром, пальпируемое образование
Локализация метастазов	Симптомы
Кости скелета	Болевой синдром, асимметрия конечностей, патологический перелом, хромота, пальпируемое образование
Орбита	Периорбитальные экхимозы, слепота, асимметрия глазных щелей
Костный мозг	Анемия, тромбоцитопения
Общие симптомы	Повышение температуры тела, повышенная потливость, слабость, вялость, быстрая утомляемость, снижение аппетита вплоть до отказа от еды, снижение массы тела, не локализованный болевой синдром

**1.3 Паранеопластические синдромы**

Паранеопластические синдромы – группа синдромов, обусловленных опосредованным действием опухолевых клеток на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма, и проявившихся в отдалении от опухоли и метастазов. Механизмы развития ПНС:

- 1) индуцированный опухолью аутоиммунный ответ;
- 2) секреция опухолью функциональных пептидов или гормонов.

Нейробластома является опухолью, которая по сравнению с другими видами ЗНО у детей, наиболее часто сопровождается развитием ПНС. При НБ встречаются следующие ПНС:

- 1) со стороны нервной системы – синдром опсоклонус-миоклонус (ОМС);
- 2) со стороны желудочно-кишечного тракта – секреторная диарея (СД).

### 1.3.1 Синдром опсоклонус-миоклонус

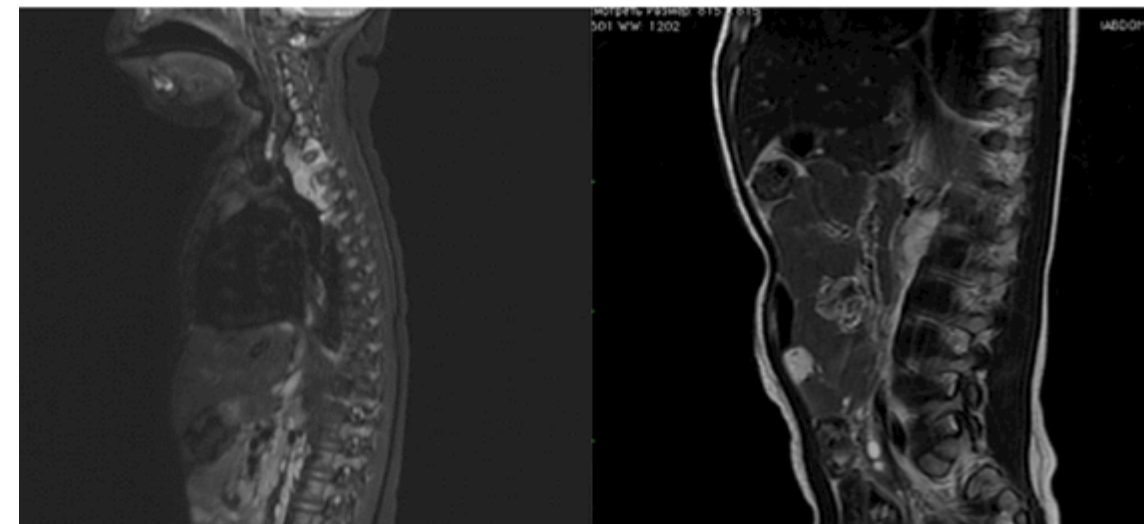
Одним из наиболее частых ПНС при НБ является синдром ОМС, известный так же под синонимами «синдром танцующих глаз» и «энцефалопатия Кинсбурна» и характеризующийся тремя основными проявлениями:

- опсоклонус – совместные быстрые, нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда);
- миоклонус – подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо);
- атаксия.

Эти симптомы часто ассоциированы с поведенческими нарушениями (например, раздражительностью, плаксивостью, вплоть до проявлений аутоагрессии и агрессии по отношению к родителям), нарушением сна и когнитивными расстройствами.

Наиболее часто ОМС встречается у детей в возрастной группе от 1 до 3 лет, медиана возраста на момент появления первых симптомов составляет 18 мес. В единичных случаях ОМС встречается у детей первого года жизни. По данным М. Pranzatelli у пациентов с ОМС НБ выявляется в 50–80 % случаев [27]. Частота ОМС при НБ достигает 2–4 %. В большинстве случаев ОМС при НБ дебютирует с неврологической симптоматики и только потом при обследовании выявляется опухоль. В литературе описаны единичные случаи, когда первоначально была диагностирована НБ и через несколько месяцев присоединилась неврологическая симптоматика. Средняя продолжительность от момента появления клинических симптомов до постановки диагноза НБ по разным данным составляет несколько месяцев [28].

Клинические особенности течения ОМС и результаты исследований, направленных на понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, указывают на аутоиммунную природу процесса. Частота аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунные поражения щитовидной железы и ревматические болезни,



**Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография.  
Паравертебральное расположение опухоли при НБ и ОМС

у родственников пациентов с ОМС значительно выше, чем в контрольной группе (15 % против 2 %). Кроме того, показана ассоциация ОМС с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса (локус DR B1 01). Данные факты, указывают на генетическую предрасположенность к развитию ОМС [29, 30].

Роль иммунологических механизмов при ОМС, ассоциированном с НБ, подтверждается гистологической картиной опухоли в виде выраженной лимфоцитарной инфильтрации и наличия лимфоидных фолликулов. Следует отметить, что в патогенезе ОМС играет роль как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета.

Как правило, при ОМС и НБ первичная опухоль – это небольшое по размеру образование (в большинстве случаев до 5 см), чаще располагающееся паравертебрально (рис.3), что может затруднять диагностический поиск опухоли при клинической картине ОМС и требует проведения визуализационных методов высокого качества, а также обязательного референса выполненных исследований в центрах, обладающих высокой компетенцией в лечении детей с ЗНО.

В 90 % опухоль при ОМС носит неметастатический характер. По всей видимости, именно выраженность противоопухолевого иммунного ответа организма у пациентов с ОМС определяет малые размеры образования и отсутствие метастазов. Чаще встречаются дифференцированные гистологические варианты, такие как ганглионейробластома (ГНБ). Большинство случаев относится в прогностически благоприятную группу по международной гистологической классификации НБ (INPC–\$5nternational Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). В большинстве случаев описано отсутствие неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*) при данной патологии. В литературе представлены лишь единичные случаи *MYCN*-позитивной НБ в сочетании с ОМС, все эти пациенты имели неблагоприятный прогноз, что подчеркивает влияние неблагоприятных цитогенетических изменений на прогноз заболевания вне зависимости от других факторов.

Нейробластома в сочетании с ОМС чаще метаболически низкоактивная опухоль. Повышение метаболитов катехоламинов в моче отмечается в небольшом проценте случаев. Специфичность и чувствительность важного диагностического метода при НБ – сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) составляет около 76 % при 1 и 2 стадии заболевания, при сочетании НБ и ОМС этот процент может быть еще ниже. Данные особенности необходимо учитывать при проведении диагностического поиска у больных с ОМС. Рентгенографии, УЗИ, сцинтиграфии с МЙБГ иногда бывает недостаточно для обнаружения опухоли. Компьютерная томография и МРТ (головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза) с контрастным усилением (КУ) является стандартным протоколом у пациентов с синдромом ОМС для поиска НБ. Рекомендуется выполнять данный объем обследования при дебюте неврологической симптоматики и далее каждые 6 мес. на протяжении 2 лет если при первичном исследовании опухоль не была выявлена.

Подходы к терапии НБ и ОМС строятся в зависимости от стратификации на группы риска. Так как большинство пациентов с НБ и ОМС стратифицируют-

ся в группу низкого риска, основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. Терапия неврологического синдрома проводится совместно с врачами-неврологами и включает высокие дозы глюкокортикостероидов, химиопрепараты (циклофосфамид), внутривенные иммуноглобулины, ритуксимаб и др.

Прогноз для пациентов с НБ и ОМС хороший и 3-летняя общая выживаемость достигает 90 % при всех стадиях НБ.

### 1.3.2 Секреторная диарея

Вторым наиболее частым ПНС при НБ является СД, которая встречается примерно в 1 % случаев [31]. Синоним СД – синдром Вернера-Моррисона, синдром водной диареи-гипокалиемии-ахлоргидрии, синдром панкреатической холеры. Впервые СД и гипокалиемия у взрослых пациентов с опухолью поджелудочной железы была описана в 1958 г. Verner J. V. и Morrison A. B. В 1959 г. M. Green опубликовал описание 3 случаев хронической диареи у пациентов с ГН.

Основным патогенетическим механизмом развития СД при НБ является продукция опухолью вазоинтестинального пептида (ВИП), который обладает выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов и сфинктеры, увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию и секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, что приводит к развитию клиники диарейного синдрома.

Клиническая картина заболевания складывается из длительного диарейного синдрома, характеризующегося многократным водянистым стулом, не отвечающим на стандартные методы терапии. Постепенно развиваются электролитные нарушения (гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия), требующие госпитализации ребенка в специализированный стационар и проведения заместительной инфузионной терапии. Отмечается увеличение в размерах живота, метеоризм, потеря массы тела. В ряде случаев проходит несколько месяцев от появления

первых клинических признаков заболевания до выявления НБ. В отличие от ОМС, при НБ и СД чаще болеют мальчики, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 18 мес.

По времени развития выделяют первичную и вторичную СД. Под первичной СД понимают диарею, предшествующую выявлению опухоли, под вторичной – развитие СД у ребенка с установленным диагнозом НБ на этапе проведения ПХТ (чаще пациенты группы промежуточного и высокого риска). Нейробластома, ассоциированная с первичной СД, характеризуется низкой частотой встречаемости метастатических форм заболевания, редкостью выявления неблагоприятных цитогенетических маркеров, например, амплификации гена *MYCN*, гистологически более дифференцированными опухолями с богатой стромой вариантами. Прогноз для пациентов с НБ и первичной СД оценивается как благоприятный.

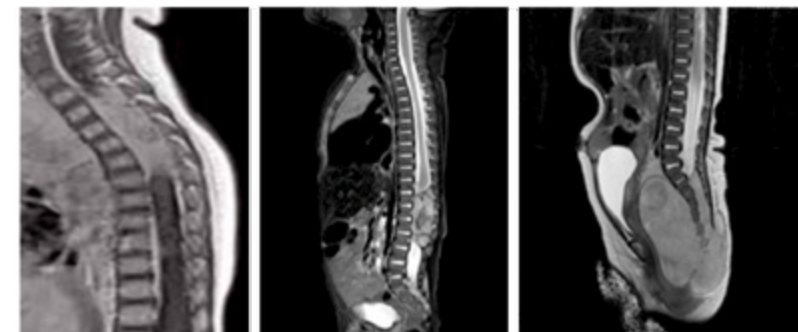
Вторичная СД развивается на фоне проведения ПХТ или, чаще, дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой в группе пациентов промежуточного и высокого риска. Инициально гистологически у таких больных чаще диагностируется низкодифференцированный подтип НБ. Во время проводимой специфической противоопухолевой терапии может происходить дифференцировка опухолевых клеток, что сопровождается повышением экспрессии ВИП. Следует отметить, что развитие СД на фоне проведения специфической терапии требует проведения дифференциальной диагностики с инфекционными процессами и другими осложнениями терапии.

Для терапии СД описан опыт применения стероидных гормонов, синтетических аналогов соматостатина, однако, основным методом является хирургическое вмешательство. При невозможности выполнения радикального удаления опухоли в связи с наличием множественных факторов риска по данным визуализации (например, вовлечение в ткань опухоли крупных кровеносных сосудов) может быть выполнена частичная резекция. Как правило, нормализация частоты и характера стула происходит в первые сутки после операции.

Таким образом, длительная СД у ребенка раннего возраста не отвечающая на стандартную симптоматическую терапию и присоединение с течением времени электролитных нарушений, требует проведения скрининга для выявления НБ. Так же развитие диарейного синдрома у пациента с НБ на фоне проведения специфической терапии, требует исключения вторичной СД, обусловленной гиперпродукцией ВИП опухолью.

#### 1.4 Эпидуральная компрессия при нейробластоме

В 5–10 % от всех случаев НБ отмечается распространение опухоли в позвоночный канал с развитием компрессии спинного мозга, при этом у 60 % пациентов отмечается неврологическая симптоматика на момент дебюта заболевания в виде нарушения движения в конечностях (парезы/параличи), нарушения функции тазовых органов, болевого синдрома (рис. 4) [32]. Клиническая симптоматика зависит от возраста пациента, уровня инвазии в позвоночный канал и степени компрессии спинного мозга. У детей раннего возраста преобладают двигательные нарушения, которые могут развиваться остро или индолентно в течении нескольких месяцев. В группе детей раннего возраста очень сложно оценить нарушение функции тазовых органов (недержание/подтекание мочи, запоры или частая дефекация), что требует большого опыта, как со стороны педиатра, так и невролога. У детей старшего возраста на первый план в клинической презентации выходит болевой синдром.



**Рисунок 4.**  
Компьютерная и магнитно-резонансная томография.  
Распространение опухоли  
в позвоночный канал при НБ

### Контрольные вопросы

1. Что такое НБ? Дайте определение.
2. Какие варианты биологического поведения характерны для НБ?
3. Укажите показатель заболеваемости НБ и возрастной пик заболеваемости.
4. Какой удельный вес в структуре заболеваемости ЗНО у детей занимает НБ?
5. Встречаются ли случаи внутриутробного развития НБ у плода?
6. Укажите основные диагностические методы исследования при подозрении на наличие НБ у плода.
7. Укажите частоту встречаемости семейной формы НБ и гены, ответственные за данное событие.
8. Укажите генетические синдромы, предрасполагающие к развитию НБ.
9. Опишите структуру анатомической локализации первичной опухоли при НБ и основные клинические проявления заболевания в зависимости от локализации первичного очага.
10. Опишите зоны метастатического распространения НБ и их клиническую презентацию.
11. Назовите основные общие неспецифические симптомы при НБ.
12. Что такое паранеопластические синдромы? Укажите, какие из них характерны для НБ.
13. Опишите частоту встречаемости ОМС при НБ, клинические проявления и характеристику опухоли у пациентов с данным синдромом.
14. Назовите виды СД при НБ, частоту встречаемости, характеристику опухоли и подходы к терапии.
15. Опишите основные клинические проявления при распространении НБ в позвоночный канал.

## ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1 Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на сроки появления клинической симптоматики, характеристику первых симптомов заболевания и динамику их развития. При случайном выявлении опухоли необходимо описать диагностический метод выявления образования и причину, по которой он проводился. Для детей первых месяцев жизни необходимо уточнить выявлялось ли образование внутриутробно и на каком сроке беременности. Кроме того, показано проведение тщательного сбора семейного анамнеза для исключения семейной формы заболевания, а также сбор информации о сопутствующих состояниях и заболеваниях.

### 2.2 Физикальное обследование

При осмотре и обследовании пациента необходимо обращать внимание на наличие лихорадки, болевого синдрома и его локализацию. Важным является тщательный осмотр кожных покровов. Проводится оценка размеров лимфатических узлов, при выявлении пальпируемых образований, описывается их локализация и размеры. При подозрении на локализацию опухоли в забрюшинном пространстве/гепатомегалию (особенно у детей первого года жизни) необходимо измерить окружность живота и размеры печени и продолжить в динамике эти измерения. При выявлении неврологической симптоматики необходимо подробное описание клинической картины и динамики ее развития. Так же необходимо обратить внимание на пороки развития и аномалии, которые могут указывать на генетические синдромы (например, асимметрия конечностей, пятна «кофе с молоком», наличие нейрофибром, аномалии скелета и т.д.).



### 2.3 Консультации специалистов

1. Невролог (обязательно при клинической симптоматике ОМС, паравертебральном расположении опухоли и распространении ее в позвоночный канал, при подозрении на метастатическое поражение ЦНС);
2. Офтальмолог (обязательно при наличии неврологической симптоматики и перiorбитальном расположении метастазов с оценкой зрения);
3. Педиатр-неонатолог (обязательно у детей первых месяцев жизни);
4. Эндокринолог (обязательно при больших размерах образований надпочечников, билатеральном поражении надпочечников, у детей первых месяцев жизни с наличием жизнеугрожающих симптомов);
5. Врач-генетик (обязательно при наличии пороков развития, билатеральных опухолях, подозрении на семейную форму заболевания);
6. Ортопед (обязательно при массивных костных метастазах, при патологических переломах).

### 2.4 Оценка значения онкомаркеров

При первичном выявлении образования и проведении диагностического поиска показана оценка значения следующих онкомаркеров: нейрон-специфической енолазы (НСЕ), ферритина и общего опухолевого маркера – лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

**Нейрон-специфическая енолаза** представляет собой клеточно-специфичный изофермент гликолитического фермента енолазы и является высокоспецифичным маркером для нейронов и периферических нейроэндокринных клеток. Нейрон-специфическая енолаза является важным опухолевым маркером для диагностики, оценки прогноза и наблюдения за пациентами с НБ. Значение НСЕ коррелирует с опухолевой нагрузкой (объем первичной опухоли и метастатические очаги), а также ответом на терапию [33].

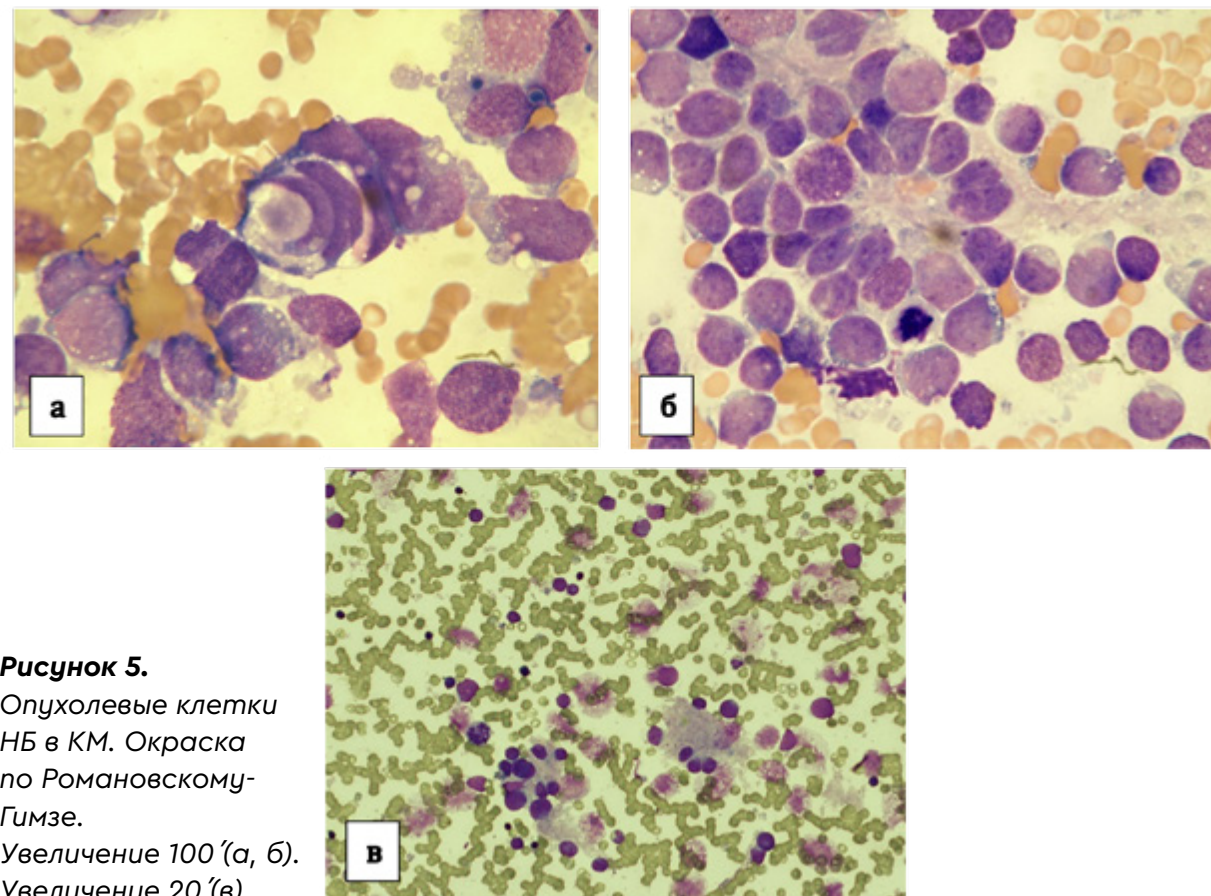
Значение **ферритина** зависят от биологии опухоли, распространённости опухолевого процесса и коррелируют с прогнозом заболевания [34]. Корректная

оценка возможна только в момент постановки диагноза, тогда так на этапах терапии на значение ферритина могут оказывать влияние частые трансфузии.

**Метаболиты катехоламинов мочи (гомованилиновая (ГВК) и ванилилминдальная (ВМК) кислота, дофамин)** оцениваются в разовой или суточной порции мочи в зависимости от методики определения. Стандартным методом определения является высокоточная жидкостная хроматография. При НБ отмечается повышение ГВК и ВМК в 90 % случаев. Высокое значение соотношения ГВК/ВМК коррелирует с плохим прогнозом заболевания [35]. Относительные значения метаболитов катехоламинов мочи так же напрямую связаны со степенью дифференцировки опухолевых клеток при НБ [35].

### 2.5 Оценка поражения костного мозга

Исследование статуса КМ является обязательным для всех больных с НБ для оценки распространенности опухолевого процесса и корректного стадирования. Оценка поражения КМ включает проведение цитологического и/или гистологического исследования. Забор материала осуществляется из 4 точек путем пункции КМ (для детей до 12 мес.) или пункции КМ из 2 точек и трепанобиопсии подвздошных костей из 2 точек (для детей старше 12 мес.). Забор КМ из меньшего числа точек не желателен, поскольку поражение КМ при НБ носит очаговый характер. Из каждой точки рекомендуется подготовить 10 стекол. Для детей первых 12 мес. жизни обязательным является оценка процентного поражения КМ по отношению к ядродержащим клеткам (для проведения дифференциального диагноза между 4 и 4S стадиями). Гистологическое исследование трепанобиоптатов желательно дополнить проведением иммуногистохимического исследования с оценкой высокоспецифичных для НБ антигенов, таких как синаптофизин и хромогранин А. Наличие атипичных опухолевых клеток в КМ при НБ представлено на рис. 5.

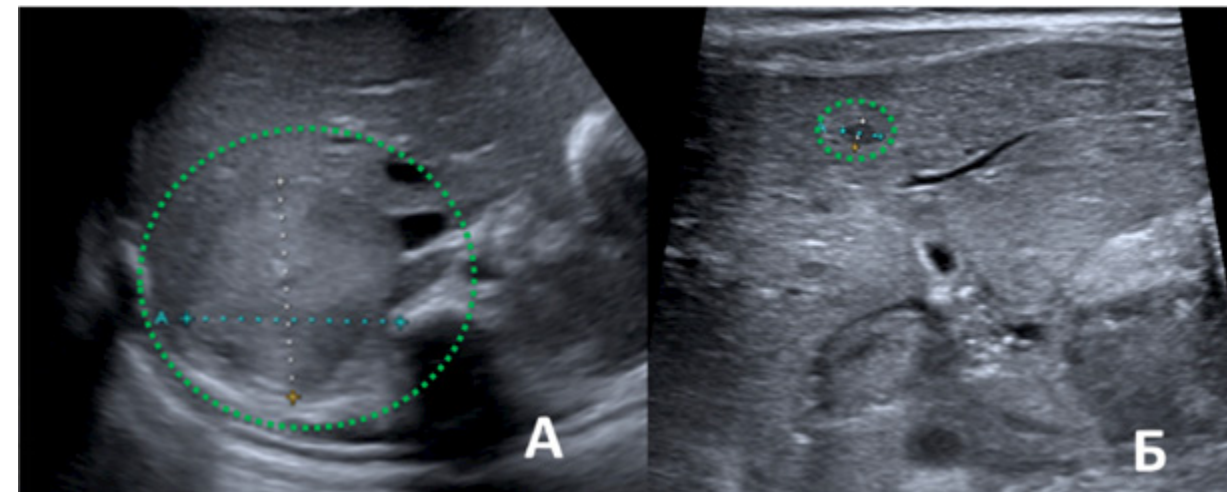


**Рисунок 5.**

Опухолевые клетки НБ в КМ. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 100 (а, б). Увеличение 20 (в).

## 2.6 Методы анатомической визуализации

Первым визуализационным методом оценки при НБ является **УЗИ** за счет высокой доступности этого метода, относительной простоты выполнения и отсутствия потребности в проведении анестезиологического пособия. Ультразвуковое исследование позволяет определить локализацию первичной опухоли, ее структуру, наличие кальцинатов в ткани опухоли, взаимосвязь с сосудами, а также определить характер метастатического распространения. Наиболее часто можно выявить ме-



**Рисунок 6.** УЗИ диагностика при НБ. Образование правого надпочечника (А) и очаговые изменения в печени (Б)

тастатические очаги в печени, увеличенные лимфатические узлы, патологические образования в мягких тканях. Выполнение УЗИ показано всем пациентам с НБ как на этапе диагностики (рис. 6), так и на этапах проведения специфической терапии для оценки ответа на лечение и, в дальнейшем, для динамического наблюдения.

**Рентгенография** органов грудной клетки редко используется для диагностики НБ, так как образование заднего средостения может скрываться за тенью сердца при выполнении исследования только в прямой проекции, выявление метастатических очагов в легких может быть затруднительно при их небольших размерах и требует дифференциальной диагностики с другими состояниями (например, воспалительными изменениями).

**Компьютерная томография**, как самый быстрый и более простой метод сканирования позволяет обнаружить первичный опухолевых очаг, оценить взаимосвязь его с сосудами, наличие изменений, связанных с компрессией воздухоносных путей, провести первичную оценку распространённости опухоли в просвет позвоночного

канала, позволяет подтвердить наличие патологически измененных лимфатических узлов, очаги в паренхиме легких и костно-деструктивные изменения. Помимо этого, с помощью КТ проводится оценка паренхиматозных органов для выявления отдаленных метастазов, например, в печени. Всем пациентам с подозрением на НБ показано выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости с КУ.

Для КТ необходимо проведение исследования с максимально возможным минимальным шагом сканирования, средней скоростью движения стола, задействовать максимально возможное количество детекторов и соблюдения фазности исследования. Первоначально показано проведение нативного сканирования, далее использование КУ из расчёта 1,5–2 мл/кг. После болюсного усиления необходимо получение артериальной (в момент введения контрастного препарата), венозной (через 45–65 секунд в зависимости от возраста и длины пациента), паренхиматозной (140–160 секунда от начала введения контрастного препарат) и при необходимости отсроченной (6–7 минут) фаз контрастирования.

**Магнитно-резонансная томография** – технически более сложный метод сканирования, который требует большего времени исследования и более длительного анестезиологического пособия, а также зависит от зоны сканирования ввиду особенностей и длины воспринимающей катушки. С помощью МРТ легко произвести оценку распространенности образования в позвоночный канал и оценить степень компрессии спинного мозга, уточнить структуру паренхиматозных органов, оценить органы малого таза и их вовлечение в патологический процесс, дифференцировать кистозные формы заболевания от гематом, а также отличить вовлечение в патологический процесс диафрагмы и КМ. Выполнение МРТ с КУ показано при паравертебральном расположении опухоли, при локализации образования в области шеи и малого таза, метастатических очагов в печени и ряде других клинических ситуациях.

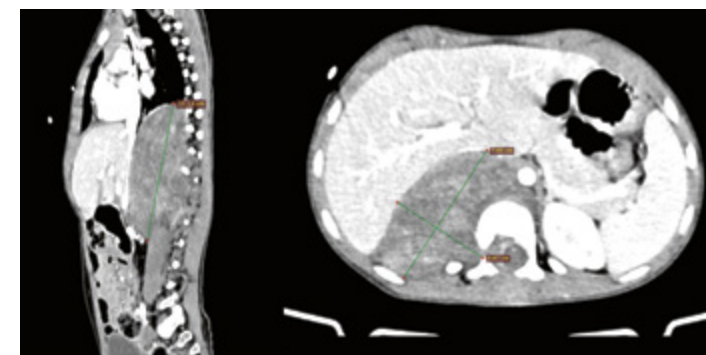
Для МРТ необходимо проведение сканирований с получением T1, T2 и T2 взвешенных изображений (ВИ) с программой подавления сигнала от жировой ткани,

диффузионно-взвешенных изображений (DWI) с построением ADC карт, с использованием парамагнетика в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях. В исключительных случаях для точной диагностики и оценки образований паренхимы печени необходимо использовать гепатоспецифический контрастный препарат.

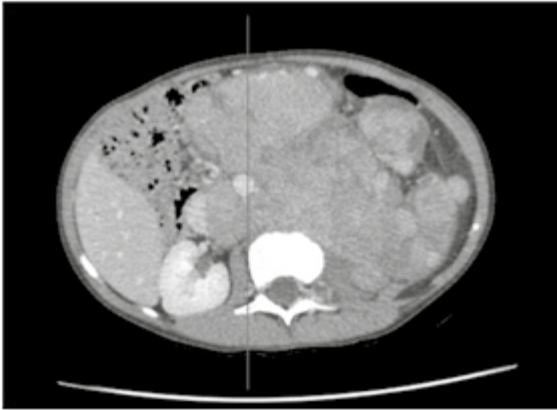
Опухоль при НБ чаще всего гиподенсивна при нативном сканировании, имеет достаточно четкие и неровные контуры, неоднородную структуру за счет наличия кальцинатов и участков распада, активно и гетерогенно накапливает контрастный препарат, имеет гипоинтенсивный сигнал на T1 ВИ, высокий сигнал на T2, ограничивает диффузию и неоднородно накапливает парамагнетик. Часто образование представлено единым конгломератом опухолевой ткани и патологически измененными лимфатическими узлами, которые могут быть кальцинированы.

Для оценки первичной опухоли производится измерение образования в трех плоскостях, с последующим определением расчетного **объема образования**. На аксиальной проекции находятся 2 максимальных взаимноперпендикулярных отрезка, к ним добавляется вертикальный отрезок – максимальная протяженность, выявленная на коронарной или сагиттальной реконструкции. Размеры в сантиметрах перемножаются между собой и в конце умножаются на коэффициент для мягких тканей организма – 0,52, и полученный результат является примерным расчетным объемом патологического образования (рис. 7).

**Рисунок 7.** Определение размеров патологического образования. КТ органов грудной и брюшной полости с КУ, аксиальная и сагиттальная проекции, венозная фаза контрастирования. Мягкотканное образование правого гемиторакса с признаками минимальной инвазии в позвоночный канал.







**Рисунок 8.** Компьютерная томография органов брюшной полости. Признаки распространения патологического образования за среднюю линию

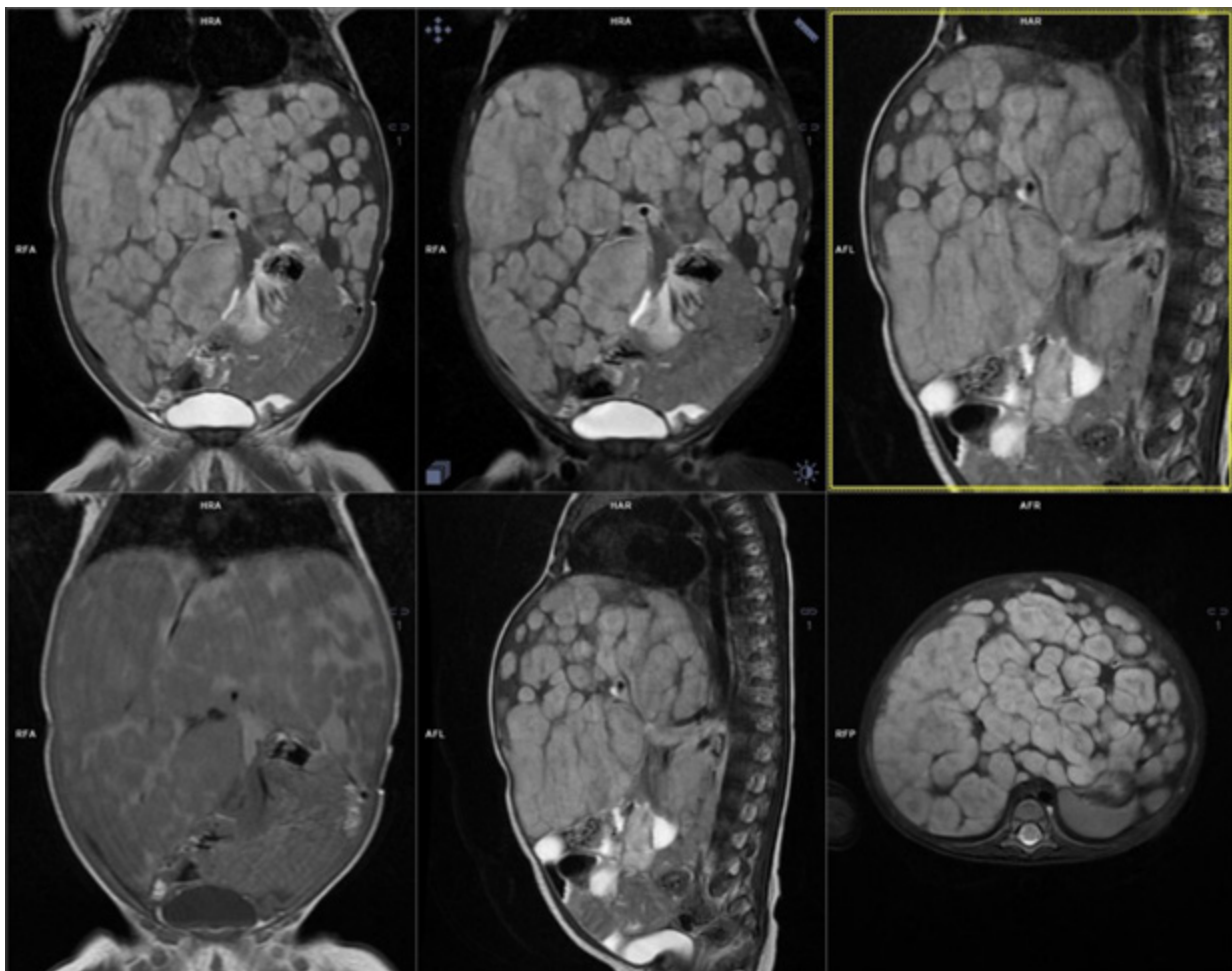
Для определения объема хирургического лечения и планирования оптимального времени ее проведения индивидуально, для каждого пациента, появилась необходимость разработки системы предоперационного стадирования больных с НБ. Такой система стала оценка факторов риска по визуализации (image-defined risk factor – IDRF), при этом наличие IDRF не является противопоказанием для проведения хирургического вмешательства, но указывает на большую его сложность для хирургической бригады [36]. Показано, что наличие IDRF коррелирует с меньшей частотой радикальных операций и с большей частотой интраоперационных осложнений [37]. В настоящее время описание IDRF при выполнении КТ/МРТ при НБ является обязательным для врача-рентгенолога.

При определении стадии заболевания оценивается распространение первичной опухоли на противоположную стороны по отношению к средней линии, при этом в данном случае под средней линией понимают противоположный к опухоли край позвоночного столба (рис. 8).

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов при НБ у детей первого года жизни является печень. Самый информативный метод визуализации для диагностики данного патологического состояния – МРТ, по данным которого выявляются участки изменённого МР сигнала (повышенный сигнал на Т 2 ВИ, гипо-

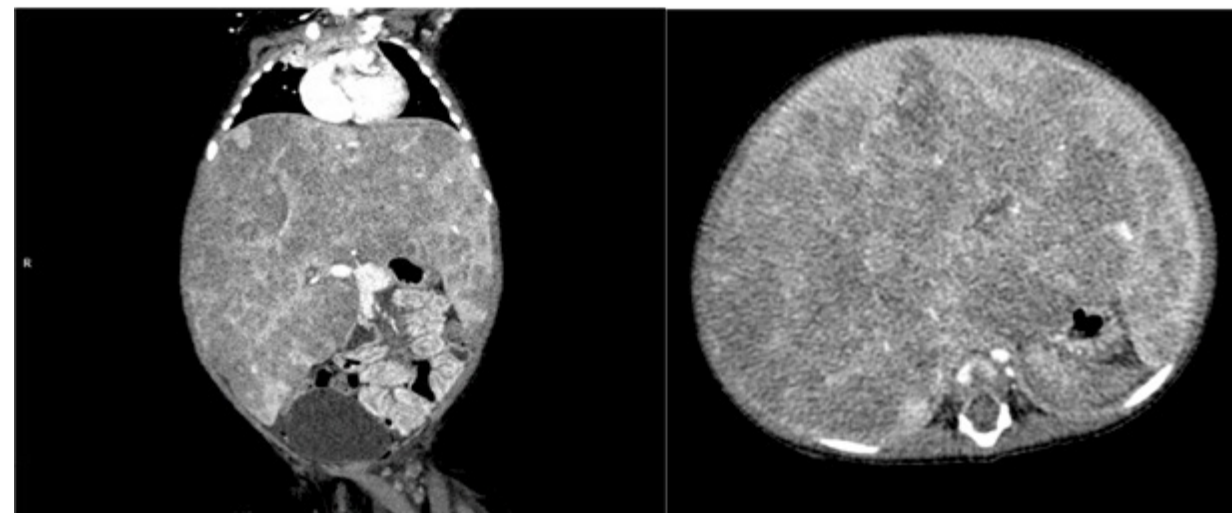
**Таблица 3.** Факторы риска по данным визуализации при НБ [36]

Распространенность первичной опухоли	
<b>А Ипсилатеральное распространение опухоли в пределах двух анатомических областей</b>	F. 1 Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки
A. 1 Область шеи – грудная клетка	F. 2 Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки
A. 2 Грудная клетка – брюшная полость	F. 3 Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии
A. 3 Брюшная полость – малый таз	F. 4 Инвазия в одну/обе почечные ножки
<b>В Область шеи</b>	F. 5 Вовлечение аорты и/или полой вены
V. 1 Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену	F. 6 Вовлечение подвздошных сосудов
V. 2 Распространение опухоли на основание черепа	F. 7 Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку
V. 3 Сдавление опухолью трахеи	<b>Г Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условии</b>
<b>С Шейно-грудной отдел</b>	G. 1 поражение более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или перимедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или нарушение сигнала со спинного мозга
C. 1 Вовлечение плечевого сплетения	<b>Н Инфильтрация прилежащих органов и структур</b>
C. 2 Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерий	H. 1 Перикард, диафрагма, почки, печень, область двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка
C. 3 Сдавление трахеи	H. 2 Диафрагма
<b>Д Грудная клетка</b>	H. 3 Почки
D. 1 Вовлечение аорты и/или крупных ветвей	H. 4 Печень
D. 2 Сдавление трахеи и/или главных бронхов	H. 5 Область двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы
D. 3 Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12	H. 6 Брыжейка
<b>Е Торако-абдоминальная локализация</b>	
E. 1 Вовлечение аорты и/или полой вены	
<b>Ф Брюшная полость/область таза</b>	



**Рисунок 9.** Магнитно-резонансная томография, T 2 ВИ. В паренхиме печени определяются многочисленные патологические образования – метастатические очаги

интенсивный на T 1) (рис. 9). Использование гепатоспецифического контрастного препарата позволяет проводить дифференциальную диагностику с возможными доброкачественными образованиями печени, таким как фокальная нодулярная



**Рисунок 10.** Компьютерная томография, корональная и аксиальная проекции, венозная фаза сканирования. В паренхиме печени определяются многочисленные патологические образования – метастатические очаги.

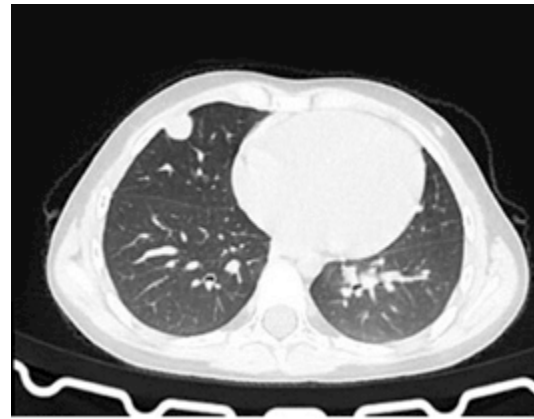
гиперплазия (ФНГ) и гемангиома. По данным КТ метастазы в печени порой неспецифичны, часто гиподенсивны с признаками умеренного, порой сниженного накопления контрастного препарата (рис. 10). Доброкачественные образования печени, напротив, в большинстве своем имеют четкие и ровные контуры, характерные признаки контрастирования.

Наиболее частыми зонами метастазирования при НБ у детей более старшего возраста являются КМ и кости скелета. При визуализации у пациентов с КМ определяется нарушение кортикального слоя, формирование игольчатого периостита, иногда с наличием массивного мягкотканого компонента (рис. 11). По данным МРТ исследования патологическое образование имеет низкий сигнал на T 1 ВИ, высокий на T 2 ВИ, с признаками ограничения диффузии и накопления парамагнетика.





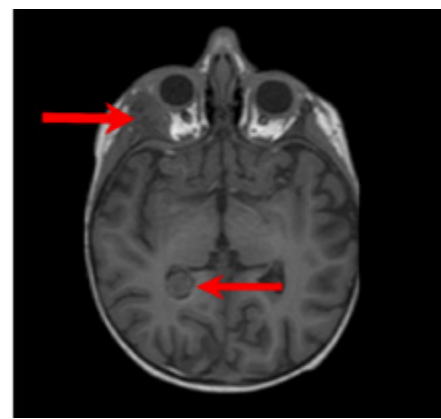
**Рисунок 11.** Метастаз НБ в правую скуловую кость. КТ исследование, аксиальная проекция, нативная фаза. Отмечается нарушение структуры правой скуловой кости с перестройкой надкостницы по типу «игольчатого периостита» с наличием мягкотканого компонента.



**Рисунок 12.** Метастазы в легкие при НБ. КТ исследование, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования, легочное окно. Мягкотканый субплевральный фокус уплотнения легочной ткани средней доли правого легкого.

Крайне редкой анатомической зоной метастазирования при НБ является паренхима легких. По данным КТ метастазы НБ определяются преимущественно, как единичные солидные субплевральные очаги и фокусы с признаками умеренного усиления после проведения контрастирования. Основная дифференциальная диагностика проводится с воспалительной инфильтрацией, при которой контуры очагов не такие четкие, их размеры меньше и в большинстве случаев без накопления контрастного препарата (рис. 12).

Поражение вещества головного мозга при НБ редко выявляется в дебюте заболевания, чаще при развитии рецидива/прогрессии у пациентов группы высокого риска (рис. 13). Показано выполнение КТ/МРТ головного мозга с КУ при постановке диагноза всем пациентам группы высокого риска, в также на этапах терапии и катamnестического наблюдения.



**Рисунок 13.** Метастатическое распространение НБ, МРТ исследование, T2 ВИ. Верхняя стрелка – участок патологического низкого сигнала утолщения правой скуловой кости с наличием мягкотканого компонента. Нижняя стрелка – метастаз по оболочке головного мозга.

## 2.7 Методы ядерной медицины у детей с нейробластомой

Методы ядерной медицины, включающие сцинтиграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, сцинтиграфию костей скелета и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (фтор-дезоксиглюкозой), широко используются при ведении пациентов с НБ.

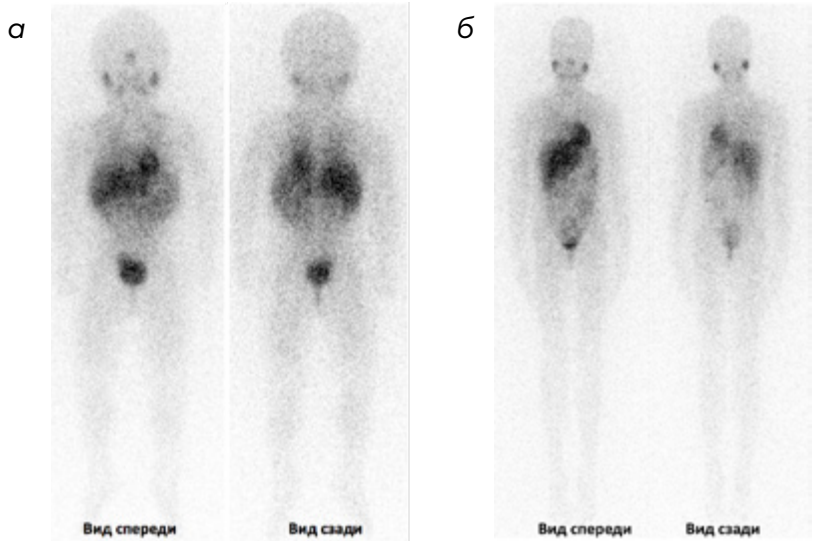
### Сцинтиграфия с $^{123}\text{I}$ -МЙБГ

Большинство клеток НБ экспрессируют переносчик норэпинефрина/норадреналина (norepinephrine transporter – NET). Являясь аналогом норадреналина, МЙБГ служит субстратом для мембранных переносчиков норадреналина и накапливается в цитоплазматических пузырьках внутри терминальных отделов симпатических ганглиев и в опухолях, растущих из клеток нейрогенной природы [38, 39]. Метайодбензилгуанидин, меченный радиоактивным йодом, впервые был синтезирован в конце 70-х гг. прошлого века в медицинском центре Мичиганского университета для визуализации мозгового вещества надпочечников и его заболеваний [40]. Для клинического использования, в качестве диагностического препарата, МЙБГ связанный с  $^{131}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ -МЙБГ) был одобрен управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1994 г. [41]. В течение некоторого времени  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ был основным препаратом для выполнения сцинтиграфических

исследований у детей с НБ. Однако, использование  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ в диагностических целях не получило широкого распространения из-за наличия определённых ограничений. Одним из таких ограничений является высокая лучевая нагрузка от использования  $^{131}\text{I}$  для диагностических исследований, особенно в детской популяции. Это обусловлено физическими и дозиметрическими свойствами  $^{131}\text{I}$ . Так, период полураспада  $^{131}\text{I}$  составляет 8,04 суток, при этом  $^{131}\text{I}$  излучает основной гамма-фотон с энергией 364 кэВ (81 %), а также излучает бета-частицы с максимальной и средней энергией 0,61 и 0,192 МэВ соответственно. Наличие бета излучения способствует увеличению дозовой нагрузки, но не приводит к улучшению качества визуализации. Позже было предложено использовать  $^{123}\text{I}$  (гамма-эмиттер с энергией 159 кэВ и периодом полураспада 13 часов), связанный с МЙБГ ( $^{123}\text{I}$ -МЙБГ), который был одобрен FDA в 2008 г. [41]. Нормальное распределение  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ представлено на рис. 14.

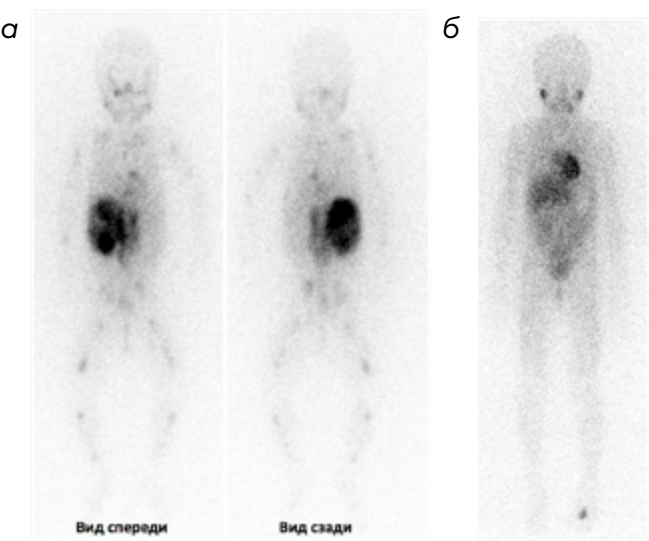
Сцинтиграфия с МЙБГ, меченым  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но учитывая различия в физических и дозиметрических свойствах  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , в настоящее время подавляющее большинство диагностических

**Рисунок 14.** Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, контрольное обследование, у детей разного возраста (а, б): определяется физиологическое накопление  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в слюнных железах, слизистой оболочке полости носа, миокарде, печени, кишечнике и мочевом пузыре

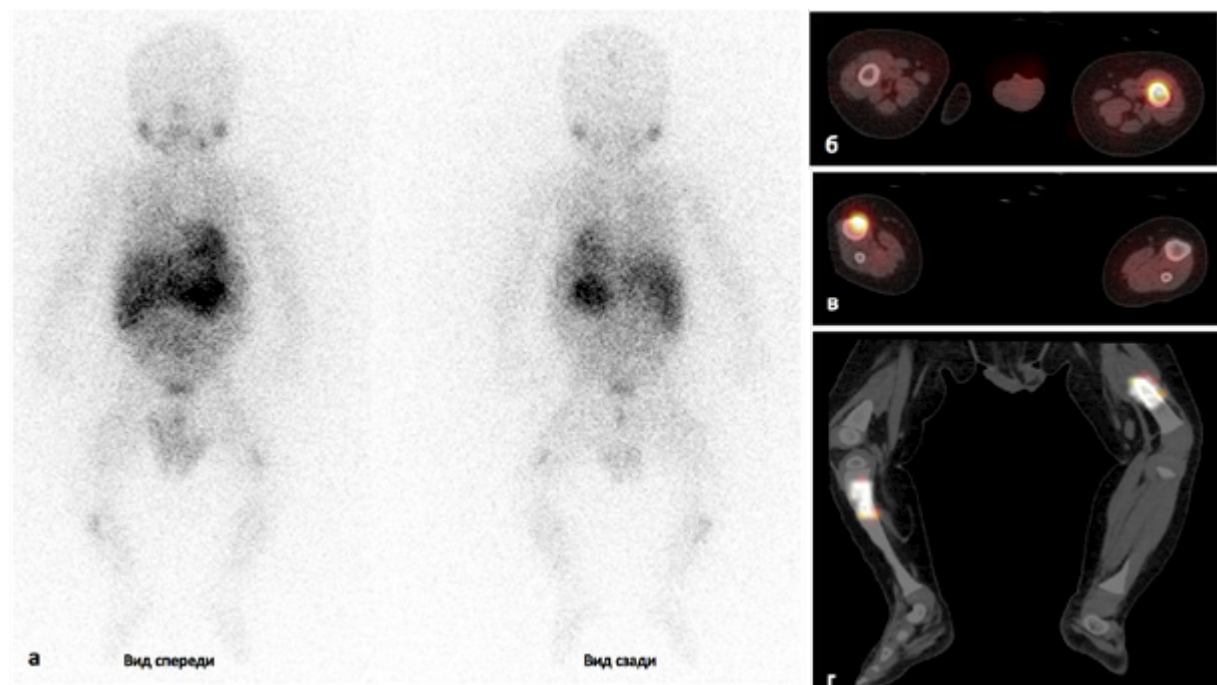


исследований выполняют с применением  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, а  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ используют преимущественно при терапии [42].

Так, меньшая лучевая нагрузка, получаемая пациентом за исследование при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ позволяет вводить препарат в дозах достаточных для выполнения протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Получаемые изображения с помощью протокола ОФЭКТ/КТ существенно повышают диагностическую значимость исследования, снижая количество ложноположительных и ложноотрицательных случаев [43, 44]. Высокая чувствительность и специфичность (88–93 % и 83–92 %, соответственно) сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ у пациентов с НБ делает это исследование «золотым стандартом» как при инициальном обследовании (стадировании), так и в оценке ответа на лечение, определения показаний к терапии  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ, и диагностике рецидивов заболевания (рис. 15) [45, 46]. Особенно следует подчеркнуть преимущество сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в оценке метастатического поражения костей и костномозгового поражения у пациентов с НБ на различных этапах лечения (рис. 15б).

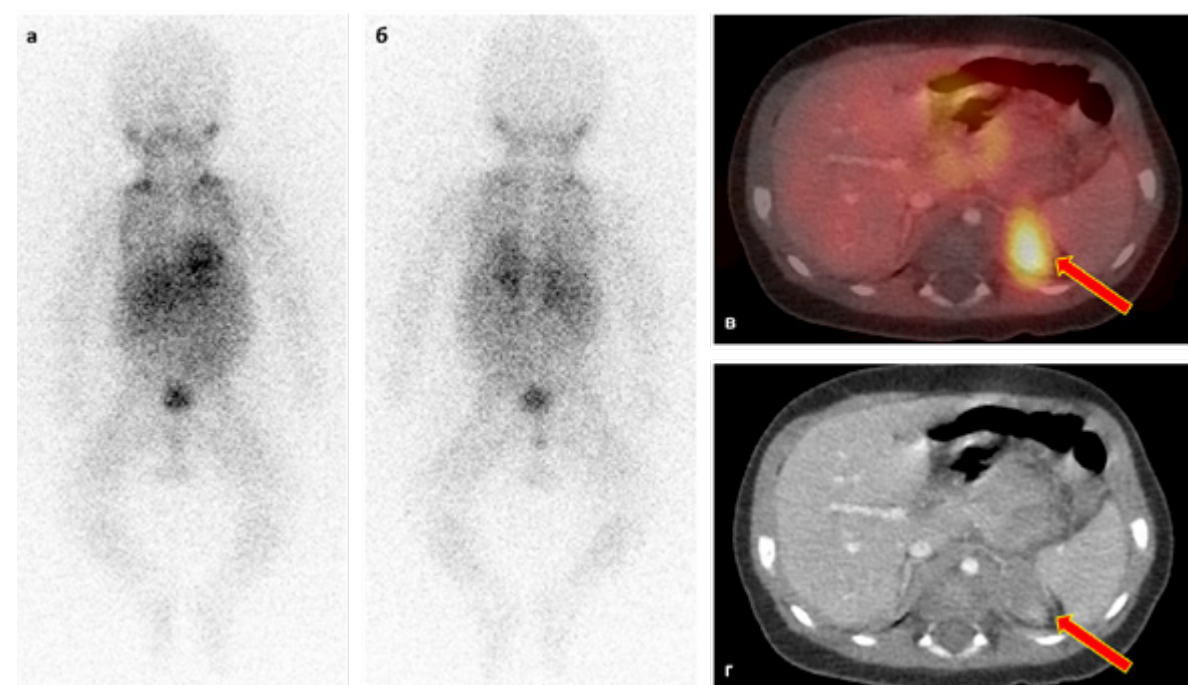


**Рисунок 15.** Очаги патологического накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ у детей с НБ (инициальное обследование): а на фоне физиологического накопления определяется патологическое накопление в первичном образовании абдоминального пространства справа и множественные метастатические очаги в костях скелета; б) на фоне физиологического накопления определяется очаг патологического накопления в левой стопе (очаг метастатического поражения). Первичная опухоль у данного пациента была удалена хирургически до исследования



**Рисунок 16.** Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (инициальное обследование): а) планарные изображения, определяется очаг патологического накопления в образовании забрюшинного пространства слева (первичный очаг) и очаги накопления в проекции бедер и голеней, которые следует дифференцировать между метастатическим поражением мягких тканей или костей; б-в) ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения наглядно демонстрируют, что выявленные очаги накопления на планарных изображениях в проекции бедер и голеней соответствуют метастатическому поражению костей скелета

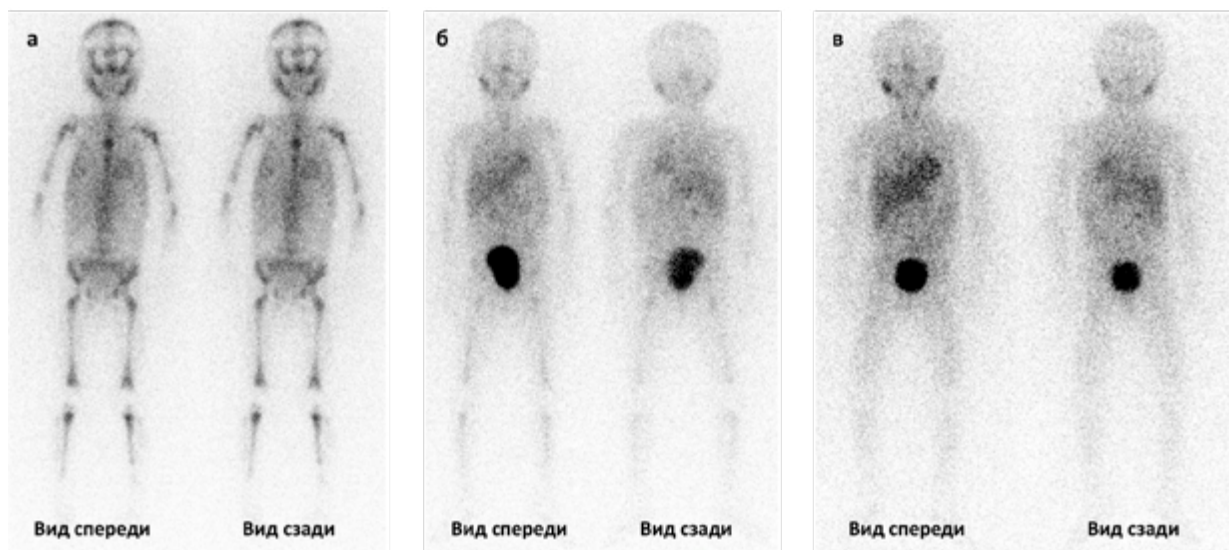
Следует отметить, что выполнение протокола ОФЭКТ/КТ, в дополнение к планарным изображениям, позволяет дифференцировать очаги накопления в костях скелета от накопления в мягких тканях (рис. 16), а также позволяет получить дополнительную диагностическую информацию в более чем 30 % случаев (рис. 17) [43, 44, 47, 48].



**Рисунок 17.** Ложноотрицательный результат на планарных сцинтиграммах по причине низкого накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в опухоли малых размеров: а, б) планарные сцинтиграммы (вид спереди и вид сзади, соответственно): определяется физиологическое распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ; в) на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях отчётливо определяется патологическое накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, соответствующее накоплению в новообразование левого надпочечника небольших размеров по данным КТ с КУ (г) (указано стрелками)

В подавляющем большинстве случаев, при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, количественная оценка интенсивности накопления не выполняется по техническим и математическим причинам, так как необходима предварительная, специальная калибровка аппарата и соответствующее программное обеспечение. Однако, в процессе лечения мы наблюдаем исчезновение патологических очагов накопления (всех или отдельных) на разных сроках терапии (рис. 18), что отражает ответ опухоли на лечение и может иметь определенное прогностическое значение.

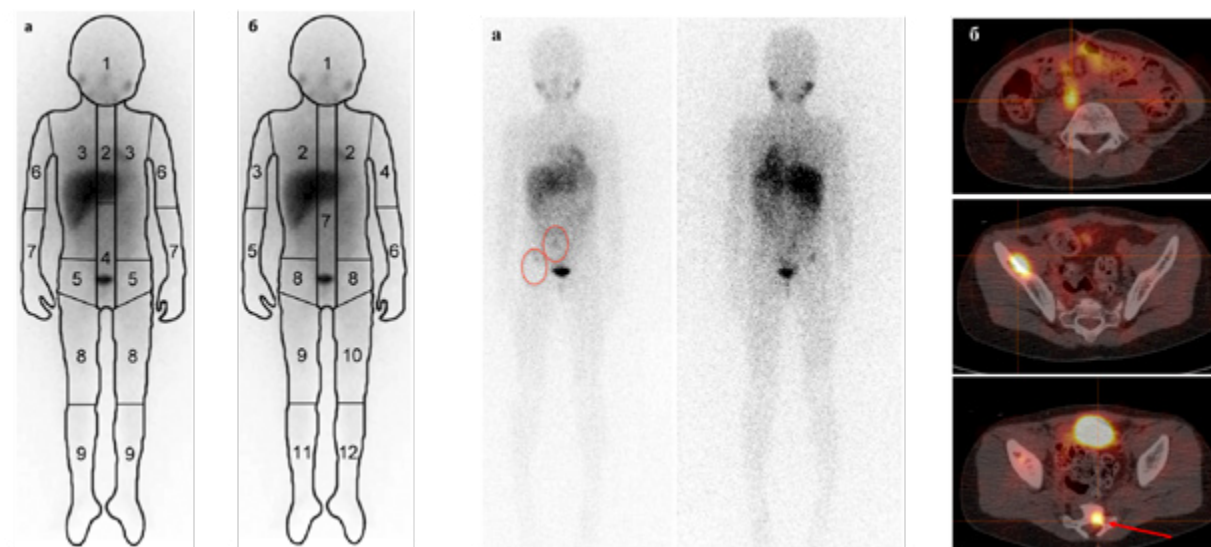




**Рисунок 18.** Изменения в количестве патологических очагов (метастатического поражения) по результату сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ у ребенка с НБ на разных сроках: а) инициальное обследование; б) после 4-х блоков ПХТ, в) после 6-ти блоков ПХТ.

Поэтому, для пациентов с 4-й стадией НБ были разработаны полуколичественные балльные системы оценки терапевтического ответа. В настоящее время широко используются две полуколичественные системы оценок: 1) оценка Curie предложенная COG и оценка SIOPEN (рис. 19) [49].

При оценке по Curie (рис. 19а) скелет делится на девять сегментов, которые используются для оценки костей и КМ, а 10-й сегмент для учета вовлеченности мягких тканей. При оценке по SIOPEN (рис. 19б) скелет делится на 12 анатомических сегментов. Степень и характер накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ оцениваются для каждой группы по шкале 0–6 баллов. Суммарный балл при Curie оценке составляет максимум 30, а при SIOPEN оценке максимум 72 и это без учета мягких тканей [50, 51]. Обе системы оценки были валидированы на большом количестве пациентов с низкой вариабельностью между исследователями. Было показано, что



**Рисунок 19.** Полуколичественная (балльная) оценка при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ: а) оценка по Curie и б) оценка по SIOPEN

**Рисунок 20.** Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ с оценкой по Curie: а) планарные изображения с оценкой по Curie = 2 балла; б) ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения области таза с оценкой по Curie = 3 балла. Очаговое накопление в крестце (красная стрелка) хорошо визуализируется на ОФЭКТ/КТ совмещенных изображениях, но не может быть определено на планарных изображениях, так как экранировано накоплением в мочевом пузыре

пациенты с оценкой по шкале SIOPEN менее трех баллов, а по шкале Curie менее двух баллов имели лучший прогноз, чем пациенты с оценками более трех и двух баллов, соответственно. Предложенные балльные системы оценки могут быть использованы для прогнозирования, выявляя пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных событий, для которых, вероятно, потребуются альтернативные схемы лечения [51–53] stage 4 neuroblastoma enrolled on the Children's Oncology Group (COG).

К сожалению, предложенные системы базируются на оценке планарных изображений сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, что не всегда является точным. Так, из-за возможного экранирования метастатического очага органом с физиологическим накоплением  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, определить наличие очага поражения на планарных изображениях практически невозможно (рис. 20).

### Сцинтиграфия костей скелета с фосфатными комплексами, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Сцинтиграфию костей скелета с фосфатными комплексами, меченными  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , до недавнего времени, достаточно широко применяли у детей с НБ как вместо, так и в дополнение к сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Широкое использование сцинтиграфии костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами было продиктовано следующими причинами:

1) высокой частотой метастатического поражения костной ткани и костномозгового поражения у пациентов с НБ;

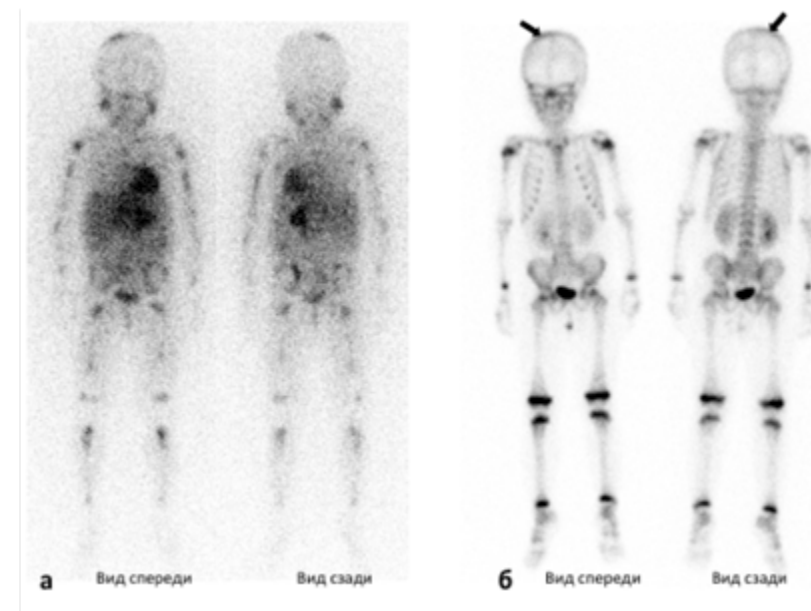
2) наличием пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МЙБГ ( $\approx 10\%$  пациентов);

3) рекомендацией протокола NB-2004, согласно которому для дифференциальной диагностики между костным и костно-мозговым поражением необходимо выполнять сцинтиграфию костей скелета;

4) историческим аспектом, так получаемые результаты сцинтиграфии костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами были превосходными при сравнении с рентгенологическими методами исследования в диагностике метастатического поражения костей скелета и наличием публикаций, в которых авторы показывали, что сцинтиграфия костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не уступала сцинтиграфии с МЙБГ;

5) низкой доступностью сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в большинстве регионов РФ.

Однако, полученные результаты сравнительных исследований сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета наглядно продемонстрировали, что



**Рисунок 21.** Преимущество сцинтиграфии  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ перед сцинтиграфией костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами в определении метастатических очагов: а) сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ (передняя и задняя проекция) – накопление  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в первичном образовании брюшинного пространства слева и множественное метастатическое костное и костно-мозговое поражение; б) сцинтиграфия костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами (передняя и задняя проекция) – стрелками указан очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции правой теменной кости (метастатическое поражение)

сцинтиграфия костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не только не имела каких-либо преимуществ, но и значительно уступала сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ как в диагностике метастатического костно-мозгового поражения у отдельно взятого пациента, так и в количестве визуализируемых очагов поражения (рис. 21) [54, 55].

На основании полученных результатов были определены следующие показания для проведения сцинтиграфии костей скелета с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами у детей с НБ:



- 1) при невозможности проведения сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ;
- 2) при всех  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ-негативных НБ вне зависимости от стадии для поиска костных метастазов при отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

### Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтор-дезоксиглюкозой

Согласно рекомендациям Европейского Общества Ядерной Медицины (EANM) от 2018 г.: ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, являясь менее специфичным для НБ, может рассматриваться как исследование второго ряда [56]. Однако, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть очень полезным у пациентов с МЙБГ-негативной НБ (рис. 22) [56, 57].

Исследование ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в отличие от сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ не обладает специфичностью, но ПЭТ/КТ-изображения характеризуются рядом преимуществ по сравнению с изображениями, полученными на гамма-камере:

- 1) более высокое пространственное разрешение и контрастность опухоли по отношению к фону, что позволяет лучше выявлять небольшие очаги поражения;
  - 2) возможность количественной оценки интенсивности накопления радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП);
  - 3) получаемые 3D-изображения в режиме все тело;
  - 4) значительно меньше продолжительность исследования, что особенно важно для детей, так как уменьшается время наркоза и количество артефактов на движение;
  - 5) большинство РФЛП для ПЭТ/КТ вводятся пациенту в день исследования (в отличие от сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, при которой исследование выполняется в два дня).
- В настоящее время ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в режиме все тело у пациентов с гистологически верифицированной НБ выполняют по следующим показаниям:
- 1) для оценки распространённости процесса у пациентов с первичной МЙБГ-негативной НБ;
  - 2) при наличии сомнительных/противоречивых результатов сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и результатов КТ/МРТ;



**Рисунок 22.** Сцинтиграфии  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у ребенка с МЙБГ-негативной НБ: а, б) планарные сцинтиграммы и ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения: нет накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в образовании забрюшинного пространства справа (первичная опухоль) и нет данных за наличие метастатического поражения; в) сцинтиграфия костей скелета: физиологическое распределение радиофармацевтического лекарственного препарата; г, д) ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, проекция максимальной интенсивности и совмещенные изображения: гетерогенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в образовании забрюшинного пространства справа (первичная опухоль) и множественное метастатическое поражение (красные стрелки)

3) для оценки распространенности процесса у  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ негативных пациентов, исследование которым выполнялось после удаления первичного образования.

Велика вероятность, что в ближайшем будущем будет предложено выполнять ПЭТ/КТ с РФЛП, обладающим высокой специфичностью к клеткам НБ, что станет прекрасной альтернативой сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Однако, только проведение дальнейших исследований поможет ответить на вопрос – когда и с каким РФЛП необходимо выполнять ПЭТ/КТ пациентам с НБ.

## 2.8 Морфологическая диагностика

Одной из отличительных черт НБ является ее морфологическая гетерогенность. В 1984 г. Shimada H. и соавт. разработали первую гистологическую систему классификации для нейробластных опухолей [58]. Такие характеристики как наличие стромы, степень дифференцировки, индекс митоза-кариорексиса (МКИ), наличие узелков нейробластов и возраст, в последующем стали использоваться для определения групп с благоприятным или неблагоприятным прогнозом. Затем в 1999 г. была разработана международная патологическая классификация НБ (International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC) [59], которая включает в себя диагностические категории (с учетом степени развития шванновской стромы и степени дифференцировки опухоли), МКИ и возраст. В свою очередь, диагностические категории включают ГН, ГНБ и НБ. Внутри каждой категории выделены подтипы, что обеспечивает большее подразделение, чем первоначальная классификация Shimada.

### 2.8.1 Гистологические типы

Согласно рекомендациям INPC выделяют 4 специфичные категории в группе нейробластных опухолей:

- Нейробластома (бедная шванновской стромой);
- Ганглионейробластома, нодулярная (композитная, богатая стромой, с преобладанием стромы и бедная стромой);
- Ганглионейробластома, смешанный тип (богатая шванновской стромой);
- Ганглионеврома (с преобладанием шванновской стромы)

#### Нейробластома (бедная шванновской стромой)

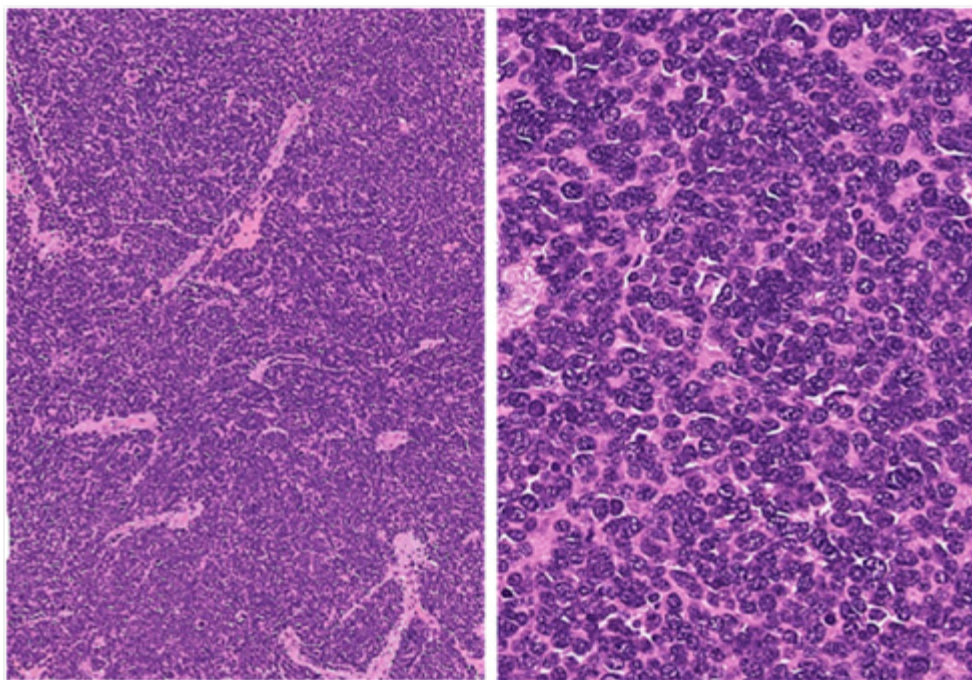
Нейробластома – группа нейробластных, бедных шванновской стромой опухолей, хотя шванновские клетки (или их предшественники) в небольшом количестве могут быть обнаружены в тонких фиброваскулярных перегородках, разграничивающих

более или менее четко определенные группы нейробластных клеток. Существуют также опухоли, демонстрирующие некоторую степень шванновского развития, особенно при значительной дифференцировке нейробластов. Эти опухоли демонстрируют переходную морфологию между бедной стромой и богатой стромой. Однако по определению доля опухолевой ткани с богатой стромой структурой строения не должна превышать 50 %. В противном случае опухоль определяется как богатая шванновской стромой [60].

**Нейробластома, недифференцированный тип** (рис. 23), представляет собой опухоль, для установления диагноза которой обычно требуются дополнительные методы (иммуногистохимический, электронно микроскопический и/или цитогенетический). Опухолевые клетки этого подтипа не дифференцированы и обычно имеют размер от малого до среднего, с неразличимой или тонкой каймой цитоплазмы и слабо очерченными цитоплазматическими границами. Ядра могут варьироваться по форме от округлой до удлинённой, содержат хроматин по типу «соль с перцем», также могут содержать отчетливые ядрышки. Определяемый фоновый нейропиль отсутствует. Коагуляционный некроз, фибриновые или коллагеновые волокна могут быть ошибочно приняты за нейропиль, особенно в срезах низкого качества. Дифференциальный диагноз включает примитивную рабдомиосаркому, саркому Юинга и группу недифференцированных круглоклеточных сарком, нефробластому или опухоли гемопоэтического происхождения. Панель иммуногистохимических маркеров, часто используемых лабораториями патологии для подтверждения или исключения диагноза НБ, включает:

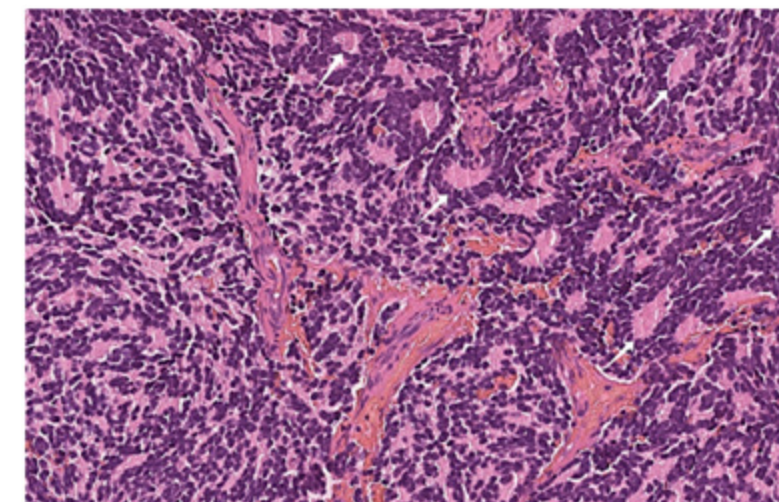
1) нейрон-специфическую энолазу, хромогранин А, синаптофизин, тирозин-гидроксилазу, белок 9.5, GD2 (дисialogанглиозид) и NB84, экспрессия которых обычно положительна;

2) актин, десмин, низкомолекулярный цитокератин, общий лейкоцитарный антиген и виментин, реакция с которыми обычно отрицательна.



**Рисунок 23.** Сolidные поля округлых клеточных элементов среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Грубодисперсный хроматин типа «соль с перцем». Скудная строма, отсутствие нейропиля. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100 $\times$  и 400 $\times$ , соответственно).

**Нейробластома, низкодифференцированный тип** (рис. 24), характеризуется присутствием в ткани нейропиля. Как правило, он хорошо заметен на технически удовлетворительном микроскопическом срезе. Количество нейропиля может варьироваться от одного поля зрения к другому в одной и той же опухоли или от одной опухоли к другой. Для типирования достаточно наличие ограниченных, но хорошо идентифицируемых очагов нейропиля. Большинство опухолевых клеток имеют морфологию недифференцированных; только 5 % или менее популяции опухолевых клеток содержат цитоморфологические признаки дифференцировки в сторону



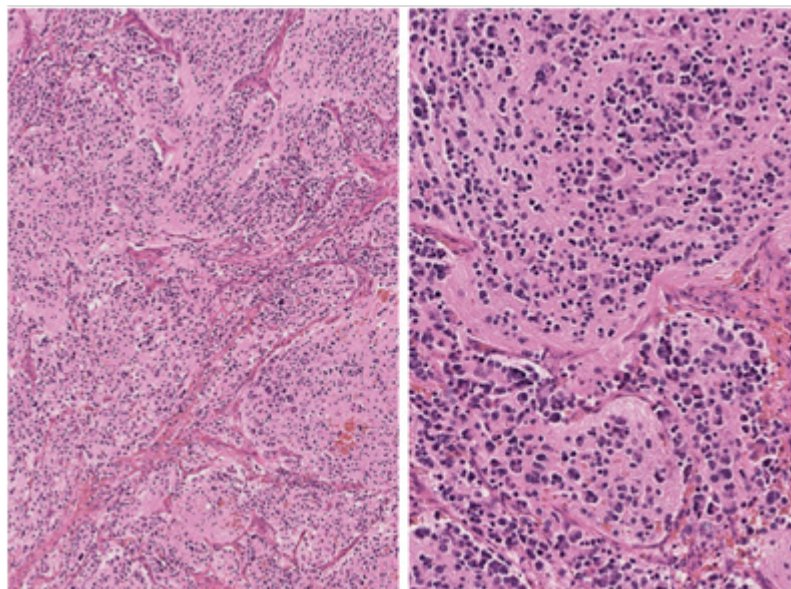
**Рисунок 24.** Дискретно расположенные в плотном нейропиле округлые клетки среднего размера с формированием псевдорозеток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200 $\times$ .

ганглиозных клеток. Иногда опухоли недифференцированного и низкодифференцированного типов фокально или диффузно состоят из недифференцированных клеток с «крупными», «веретенообразными» или «плеоморфно-анапластическими» признаками. Опухолевые клетки в ряде случаев могут быть плеоморфной и/или причудливой формы, могут иметь большое ядро и одно/несколько заметных ядрышек [60]. Вышеописанные недифференцированные клетки имеют сходство с созревающими или зрелыми ганглиозными клетками, а в некоторых случаях напоминают анапластически-диспластические ганглиозные клетки. Очень редко недифференцированные нейробласты имеют рабдоидную морфологию и экспрессируют виментин при иммуногистохимическом исследовании.

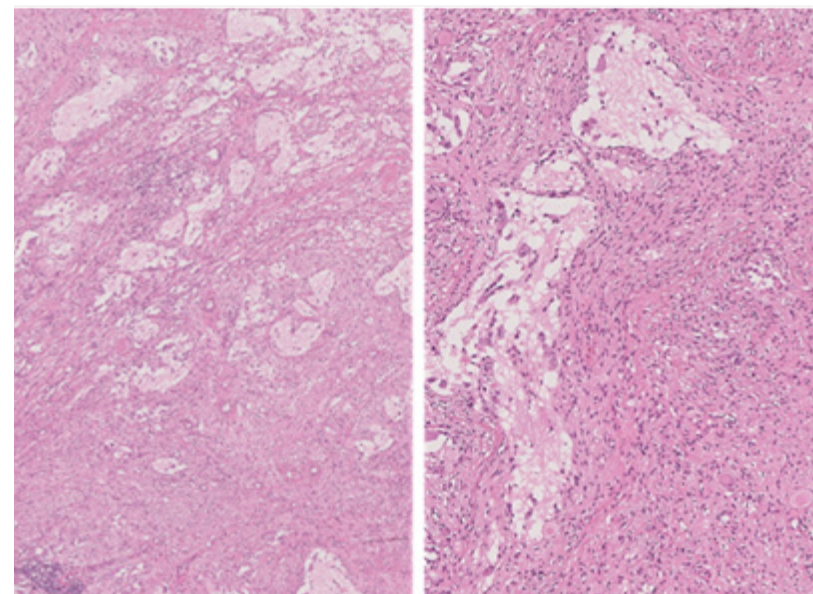
Разделение НБ на недифференцированную и низкодифференцированную имеет практическое значение, поскольку, как отмечалось ранее, недифференцированную НБ следует отличать от других мелкоклеточных опухолей детей. Различие также носят биологический, терапевтический и прогностический характер, что наглядно подтверждается более агрессивным клиническим течением недифференцированных НБ [58].



**Рисунок 25.** Гипоклеточная опухоль с дискретно расположенными клеточными элементами среднего и крупного размера в обильном бесклеточном фибриллярном матриксе (нейропиле). Часть клеток с крупным ядром и обильной цитоплазмой (дифференцирующиеся нейробласты). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100х и 400х, соответственно).



**Нейробластома, дифференцирующий тип** (рис. 25) представляет собой нейробластную опухоль, которая обычно имеет обильный нейропил, при этом 5 % или более опухолевых клеток демонстрируют дифференцировку в сторону ганглиозных клеток (дифференцирующихся нейробластов). Клетка считается дифференцирующимся нейробластом – переходная стадия ганглиозного созревания – в том случае, если присутствует синхронная дифференцировка ядра, увеличенное эксцентричное ядро с везикулярным хроматином и, как правило, одним заметным ядрышком и заметной эозинофильной или амфифильной цитоплазмой. Обычно большое количество нейропиля в дифференцирующемся подтипе не является отличительным признаком между низкодифференцированным и дифференцирующимся подтипами. Основным критерием является доля (не менее 5 %) синхронно дифференцирующихся опухолевых клеток, которые часто могут находиться рядом с более зрелыми ганглиоподобными клетками. Шванновские клетки обычно присутствуют в фиброваскулярной строме или перегородках между смежными дольками



**Рисунок 26.** Среди фасцикулярно организованных веретеновидных клеток шванновской стромы располагаются различного размера поля низкодифференцированной и дифференцирующейся НБ. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100х и 400х, соответственно).

нейробластов. Кроме того, в некоторых опухолях может наблюдаться существенное формирование шванновской стромы и дифференцировка ганглиозных клеток, часто проявляющаяся на периферии опухоли, что представляет переходный вид к смешанной ГНБ. Недифференцированный и низкодифференцированный подтипы были объединены в один подтип «бедный стромой, недифференцированный» в исходной классификации Shimada [58]. Дифференцирующий подтип нейробластомы ранее назывался «бедный стромой, дифференцирующийся».

**Ганглионейробластома, смешанный тип (богатая шванновской стромой)** (рис. 26).

Эта опухоль, в оригинальной классификации Shimada – «богатая стромой, смешанная» – демонстрирует переходный вид на пути к полной дифференцировке/созреванию, однако процесс не завершен, о чем свидетельствуют рассеянные «остаточные» микроскопические очаги нейробластных клеток. Доля ганглионейроматозного компонента по отношению к нейробластным очагам должна превышать

50 % от общего объема опухоли. Этот вариант не следует путать с нодулярной ГНБ, которая имеет макроскопические геморрагические узлы, указывающие на наличие агрессивного и явно злокачественного клона. Микроскопически визуализируются хорошо очерченные гнезда нейробластных клеток, которые перемешаны или беспорядочно распределены в ганглионейроматозной ткани. Гнезда состоят из смеси нейробластных клеток на разных стадиях дифференцировки, обычно с преобладанием дифференцирующихся нейробластов и созревающих ганглиозных клеток на фоне обильного нейропиля. Хотя размеры и количество этих нейробластных гнезд различаются, их можно распознать только при микроскопическом исследовании. Подобную смешанную картину можно увидеть и в метастазах в лимфатические узлы.

***Ганглионейробластома, нодулярный тип (композитная, богатая стромой, с преобладанием стромы и бедная стромой)***

Этот тип нейробластной опухоли, ранее описанный как «богатая стромой, узловатая» в оригинальной классификации Shimada, имеет своей основной особенностью наличие макроскопических, обычно геморрагических нейробластных узлов (компонент бедный стромой), сосуществующих со смешанной ГНБ (компонент богатый стромой) или ГН (компонент с преобладанием стромы). Термин «композитный» подразумевает, что опухоль состоит из биологически различных клонов. Узелки нейробластов рассматриваются как следствие эволюции одного/нескольких агрессивных или злокачественных клонов, либо из-за вновь приобретенных генетических aberrаций [61]. При микроскопическом исследовании обычно обнаруживается резкая демаркация (или даже фиброзное псевдокапсулярное образование) между нейробластным узлом и стромальной опухолевой тканью, что отражает пролиферативный и экспансивный рост нейробластного компонента. Другие узелки могут иметь зону перехода, которая постепенно переходит от нейробластного компонента к стромальному компоненту; этот паттерн интерпретируется как нейробластная инфильтрация из узла в соседнюю шванновскую стромальную ткань. Сами узелки, как правило, не пересекаются широкими перегородками шванновской стромы.

***Ганглионейрома (с преобладанием шванновской стромы)***

*Ганглионейрома, созревающий тип*, состоит преимущественно из ганглионейроматозной стромы с небольшим количеством равномерно или неравномерно распределенных скоплений дифференцирующихся нейробластов и/или созревающих ганглиозных клеток в дополнение к полностью зрелым ганглиозным клеткам. В опухолевой ткани преобладает шванновская строма. Отличительной особенностью созревающей ГН является то, что нейробластоматозные очаги не образуют отчетливых микроскопических гнезд, как при смешанном подтипе ГНБ, скорее наоборот, отдельные нейробласты смешиваются с преимущественно ганглионейроматозной стромой. Этот вариант ранее описывался как «богатая стромой, хорошо дифференцированная» в оригинальной классификации Shimada и «ГНБ, пограничная» в терминологии, рекомендованной Joshi с соавт. [58, 60].

*Ганглионейрома, зрелый тип*, состоит из зрелой шванновской стромы и ганглиозных клеток. Полностью зрелые ганглиозные клетки обычно окружены сателлитными клетками. Полное созревание характеризуется отсутствием нейробластоматозного компонента.

**2.8.2 Специфические гистологические особенности нейробластных опухолей**

Нижеописанные особенности были предложены и описаны в рамках INCP для НБ и нодулярной ГНБ.

*Индекс митоз-кариорексис (mitosis karyorrhexis index)* – расчетный показатель, который является отношением количества опухолевых клеток в фазе митоза или кариорексиса к 5000 клеток опухоли. Выделяют несколько показателей МКИ:

1. Низкий <2 % (<100/5000)
2. Промежуточный 2–4 % (100–200/5000)
3. Высокий >4 % (>200/5000)

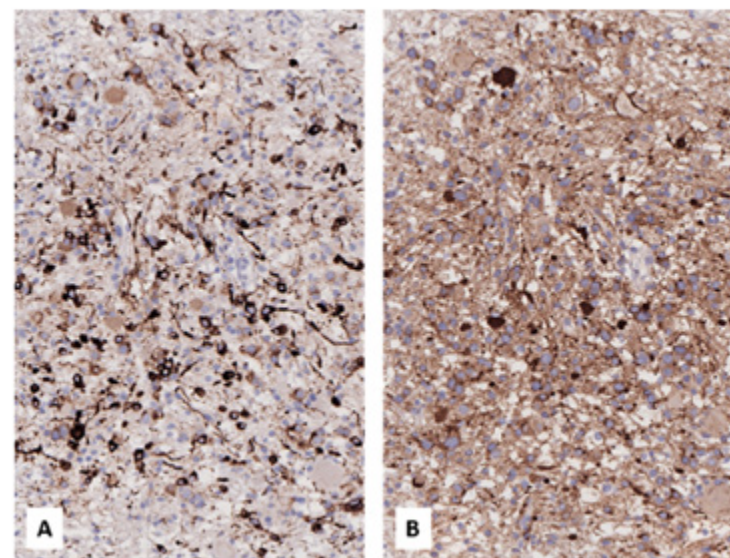


Необходимым условием для подсчёта МКИ в ткани опухоли является наличие не менее 5000 жизнеспособных равномерно окрашенных опухолевых клеток в нескольких полях зрения.

Существует корреляция между высоким МКИ и неблагоприятным клиническим и биологическим (амплификация гена *MYCN*) течением [62]. Амплификация гена *MYCN* в НБ практически всегда приводит к синтезу избыточного количества белка *MYCN*. В свою очередь белковый комплекс Мус-Мах в ядре опухолевых клеток способствует предотвращению клеточной дифференцировки и активации клеточной пролиферации и апоптоза [63]. Таким образом, опухоли с амплификацией гена *MYCN* обычно представляют собой недифференцированную или низкодифференцированную НБ с выраженной митотической (пролиферативной) и кариоректической (апоптотической) активностью. В *MYCN*-амплифицированных НБ с агрессивным и быстро прогрессирующим клиническим поведением клеточная пролиферация преобладает над апоптотической активностью. Однако, при исследовании *MYCN*-амплифицированных опухолей на светооптическом уровне, количество клеток с признаками кариорексиса всегда превышает количество клеток с митозами [64]. Сходные наблюдения были сделаны в модели *in vivo* и могут быть объяснены тем фактом, что видимая при гистологическом исследовании стадия митоза короче, чем стадия апоптоза [64, 65]. Предполагается, что механизм апоптоза, наблюдаемый в *MYCN*-амплифицированной опухоли, может быть р53-опосредованным, когда в результате необратимого повреждения ДНК в генетически нестабильном ядре происходит клеточная гибель. Данный вид клеточной гибели может отличаться от апоптоза, который встречается в опухолевых клетках с потенциалом инволюции или спонтанной регрессии.

### 2.8.3 Иммуногистохимическая диагностика

Иммуногистохимическая диагностика нейрогенных опухолей базируется на особенностях иммунофенотипа, определяемых гистогенетическим источником и направлением со степенью дифференцировки опухоли. Так, большинство нейрогенных



**Рисунок 27.**

Иммуногистохимическая экспрессия *Chromogranin A* (A) и *Synaptophysin* (B) клеточным субстратом нейробластомы. Увеличение 200х.

опухолей не содержит иммуногистохимических признаков классической мезенхимальной дифференцировки и не экспрессируют всю группу соответствующих маркеров, включая такие широко используемый в иммуногистохимической диагностике маркеры, как Vimentin, Desmin, SMA, CD34 и др. В то же время, имея признаки нейрональной или нейроэктодермальной дифференцировки, НБ характеризуются экспрессией маркеров Synaptophysin, Chromogranin A, CD5, NB84 на элементах незрелого (нейробластного компонента) и диффузной экспрессией S100 и других нейрональных маркеров на компонентах шванновской стромы (рис. 27).

Вопрос дифференциального диагноза во многом определяется вариантом НБ и, при наличии зрелого компонента не составляет большие сложности, ввиду уникальности гистологического строения. Недифференцированные НБ, с другой стороны, требуют широкого дифференциального диагноза внутри группы мелко-круглоклеточных опухолей. Основной набор потенциально маскирующихся под НБ опухолей – это солидный вариант альвеолярной рабдомиосаркомы, саркома Юинга/недифференцированные круглоклеточные саркомы, адренокортикальные

карциномы, опухоли гемопозитического происхождения. В основе иммуногистохимического этапа дифференциального диагноза НБ, главным образом, лежит комбинация негативности опухоли к Vimentin и иммунореактивности в отношении нейроэктодермальных маркеров Synaptophysin, NSE, Chromogranin A.

## 2.9 Молекулярно-генетические aberrации в нейробластоме

Нейробластома является высоко гетерогенной опухолью как с биологической, так и с генетической точки зрения. Разные гистологические варианты НБ ассоциированы с различными генетическими aberrациями, к которым относятся точечные мутации в ключевых генах, амплификации онкогенов, увеличение или утрата гетерозиготности хромосомных регионов некоторых хромосом [66].

Впервые ключевая роль генетических событий в развитии и течение НБ была установлена в 1980-х гг, когда идентифицировали амплификацию гена *MYCN*. Впоследствии была найдена ассоциация положительного амплификационного статуса *MYCN* с НБ высокого риска и плохой выживаемостью пациентов [67], а позже – доказана роль *MYCN* в неопластической трансформации. С тех пор началось активное изучение генетики НБ, в результате которого были описаны многочисленные генные и хромосомные изменения в опухолевых клетках.

К наиболее частым aberrациям, обнаруживаемым в опухолевых клетках НБ, относятся амплификация гена *MYCN*, делеции 1p, 3p, 4p и 11q и увеличение числа (gain) 17q [68]. Амплификация гена *MYCN* (картирован на 2p24.1) по разным данным встречается в 20–30 % НБ. Многочисленные исследования сигнальных путей, на которые влияет *MYCN*, установили, что его активация приводит к усилению экспрессии многочисленных генов, участвующих в клеточной пролиферации, и в то же время к подавлению экспрессии генов, связанных с дифференцировкой и апоптозом. Это воздействие может происходить как прямым, так и косвенным образом [69, 70]. Мишени, индуцируемые *MYCN*, включают в себя гены *HMGA1* [71], *MCM7* [72], *MDM2* [73], *p53* [74] и белок *MRP1*, который связан с множественной лекарственной устойчивостью [75].

Утрата гетерозиготности (Loss of Heterozygosity – LOH) короткого плеча 1 хромосомы наблюдается примерно в 35 % НБ. Данная aberrация коррелирует с положительным амплификационным статусом гена *MYCN* и встречается в 70 % случаев агрессивных НБ. Помимо этого, изолированная утрата гетерозиготности 1p является фактором неблагоприятного прогноза [76, 77]. Поскольку частота LOH 1p при НБ достаточно высока и наличие делеции имеет клиническое значение, то на протяжении длительного времени проводилось изучение хромосомных регионов короткого плеча 1 хромосомы. Главной целью исследований являлся поиск генов-кандидатов на роль онкосупрессоров. Одним из первых был идентифицирован участок 1p36.3, на котором картирован ген *CHD5*. Несколько позже был картирован ген *SAMTA1* – еще один ген-онкосупрессор. Впоследствии список ключевых генов-супрессоров, находящихся на коротком плече 1 хромосомы, значительно вырос [78, 79]. Однако, именно *CHD5* и *SAMTA1* получили наибольшее распространение в качестве диагностических маркеров LOH при исследовании методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH – Fluorescence In Situ Hybridization).

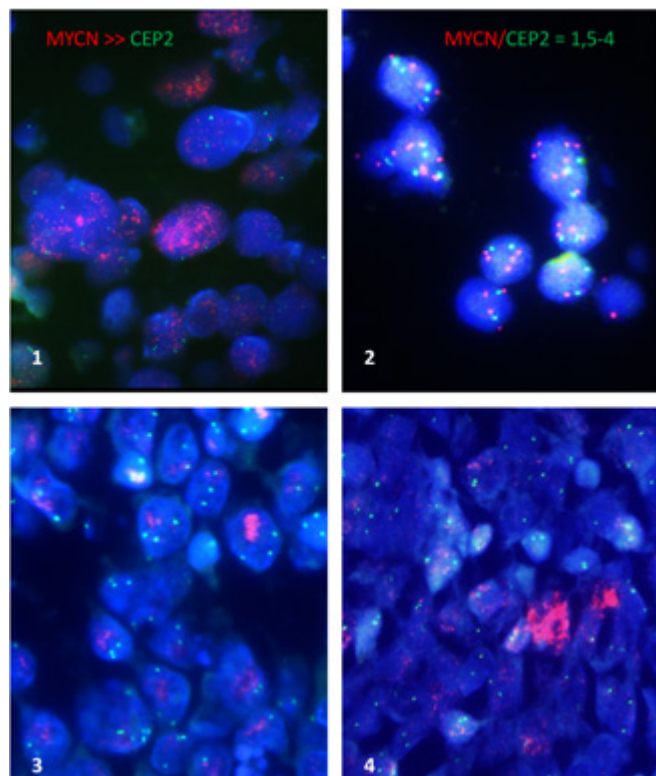
Другой распространенной структурной хромосомной aberrацией, связанной с агрессивным клиническим поведением, является делеция 11q, встречающаяся примерно в 40–45 % случаев НБ [80]. Многочисленные исследования показали, что НБ с амплификацией *MYCN* и НБ с LOH 11q представляют собой два различных подтипа опухолей, оба из которых связаны с плохим клиническим исходом [81, 82]. В связи с этим в 2009 г. наличие aberrаций длинного плеча 11 хромосомы включили в международную систему классификации групп риска НБ (INRG) [83]. Самой часто встречающейся aberrацией, обнаруживаемой в ткани НБ, является увеличение числа копий (gain) 17q, которая отмечается в 70 % случаев [84]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, прогностический статус вышеописанной aberrации до сих пор остается спорным вопросом [85].

В дополнение к вышеописанным основным генетическим aberrациям, отмечены и другие рекуррентные дисбалансы, которые также могут иметь важное

**Рисунок 28.**

Варианты aberrаций гена MYCN, выявляемые при FISH-исследовании (микрофотографии из личного архива).

1. Амплификация гена MYCN;
2. Gain гена MYCN;
- 3-4. Гетерогенная амплификация гена MYCN.



значение. К таким генетическим аномалиям относят увеличение (gain) 1q, 2p, 7q, 9p и 11p или потерю (loss) 3p, 4p, 14q, 16p и 19q [86]. Но биологическое значение этих изменений в настоящее время остается неясным [87].

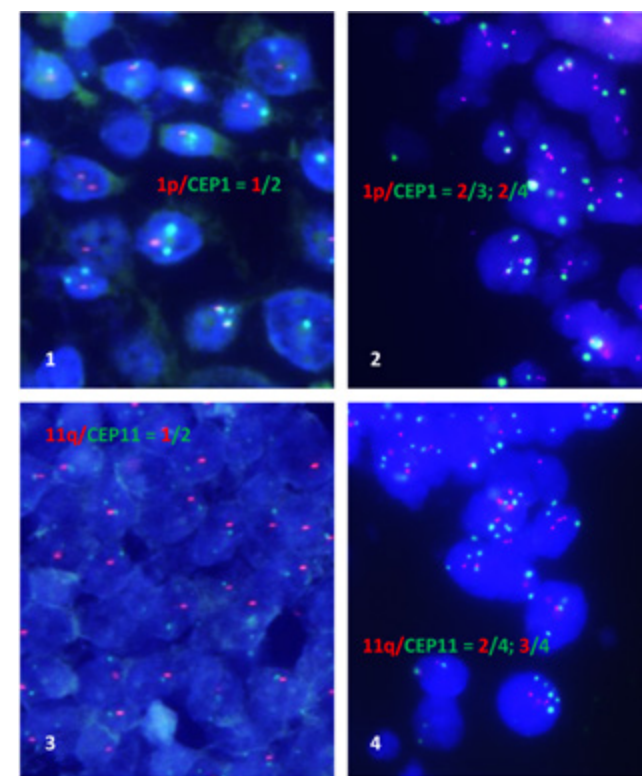
Согласно протоколу «NB2004» FISH наряду с саузерн-блотом и полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) является методом выбора для определения статусов MYCN и 1p. Метод FISH является доступным и достоверным методом при соблюдении соответствующих протоколов. Но, как и любой другой молекулярно-генетический метод, помимо ряда преимуществ FISH имеет ряд недостатков и ограничений [88].

Основным преимуществом FISH является исследование генетических aberrаций в каждом гистологическом компартменте. Это позволяет оценить статус генов в каждой опухолевой популяции по отдельности и выявить изолированные

**Рисунок 29.**

Варианты aberrаций 1p и 11q, выявляемые при FISH-исследовании (микрофотографии из личного архива).

1. Делеция хромосомного региона 1p;
2. Дисбаланс хромосомного региона 1p;
3. Делеция хромосомного региона 11q;
4. Дисбаланс хромосомного региона 11q.



критические события – например, гетерогенную амплификацию гена MYCN, которая характеризуется диффузным распределением среди опухолевой ткани единичных клеток с амплификацией. К недостаткам стоит отнести чувствительность метода к преаналитическому этапу подготовки гистологического материала. Ограничения метода связаны с размером и типом генетических aberrаций. Точечные мутации, небольшие (до 50 kb) события и сложные генетические изменения недоступны для детекции методом FISH [89].

При исследовании статуса гена MYCN, а также хромосомных регионов 1p и 11q методом FISH используют ДНК-зонды, которые позволяют оценить изменение числа копий интересующего гена относительно некоего стабильного контрольного региона (рис. 28, 29).



Таблица 4. Интерпретация результатов FISH-исследования ткани НБ

Регион интереса	Результат	Критерии
MYCN	Амплификация	Увеличение числа копий гена MYCN относительно числа хромосом 2 более чем в 4 раза.
	Gain	Увеличение числа копий гена MYCN относительно числа хромосом 2 в 1,5–4 раза.
	Гетерогенная амплификация	Амплификация присутствует в очень небольшой части исследованных опухолевых клеток.
	Отсутствие увеличения числа копий	Равное количество копий MYCN и хромосом 2.
1p	Делеция	Наличие 0 или 1 сигнала от региона 1p не менее, чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток.
	Дисбаланс	Наличие минимум 2 сигналов от региона 1p в сочетании с бóльшим количеством сигналов от контрольного региона не менее чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток. Соотношение 1p/контроль – 2/3, 2/4, 3/4 и т. д.
	Нет аберрации	Одинаковое количество сигналов от 1p и контрольного региона или аберрации менее чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток.
11q	Делеция	Наличие 0 или 1 сигнала от региона 11q не менее чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток.
	Дисбаланс	Наличие минимум 2 сигналов от региона 11q в сочетании с бóльшим количеством сигналов от контрольного региона не менее чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток. Соотношение 11q/контроль – 2/3, 2/4, 3/4 и т. д.
	Нет аберрации	Одинаковое количество сигналов от 11q и контрольного региона или аберрации менее чем в 33 % проанализированных опухолевых клеток.

Варианты возможных результатов исследования и критерии оценки отражены в таблице 4 [88].

Внедрение высокопроизводительных методов молекулярно-генетических исследований позволило выявить множество аберраций, встречающихся в клетках

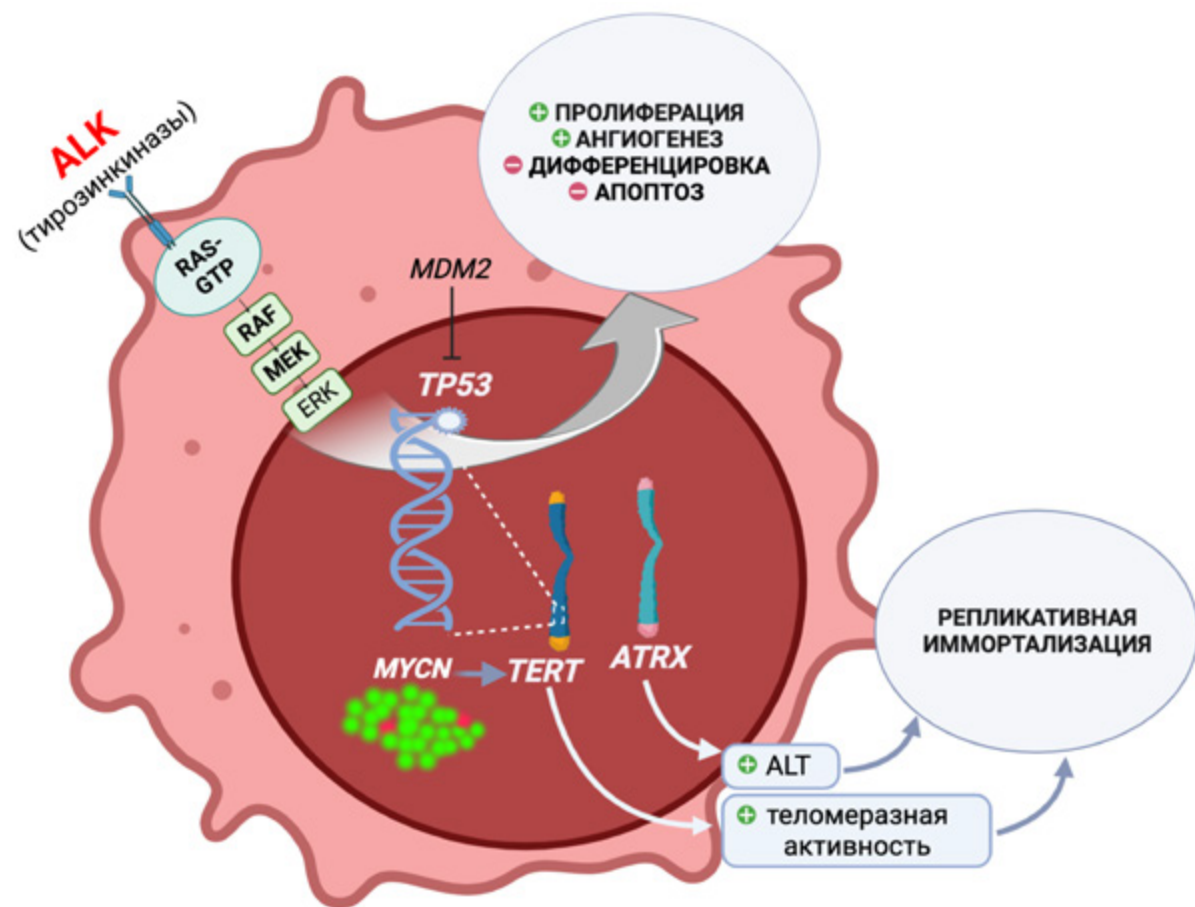
НБ, включая аномалии числа копий генов и хромосомных регионов, аберрации, активирующие онкогены (геномные амплификации, нуклеотидные миссенс-мутации), мутации с потерей функции белка, выявляемые в генах-супрессорах опухолевого роста (делеции, нонсенс-мутации, инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания). Однако, молекулярно-генетическое исследование значительного количества случаев НБ не позволило обнаружить рекуррентных аберраций, объясняющих абсолютное большинство случаев НБ [90]. Наиболее распространенной генетической аномалией, выявляемой более, чем в половине случаев опухолей высокого риска, является увеличение числа копий 17q, однако патогенетическая роль данной аберрации в развитии и прогрессии НБ установлена не была. Биологические процессы, наиболее значимые в патогенезе НБ, суммированы на рис. 30.

Самым распространенным типом нуклеотидных мутаций являются миссенс варианты в тирозинкиназном домене *ALK*, выявляемые в 7–10 % при спорадических случаях [91] и до 70 % – при семейных формах НБ, что позволяет рассматривать ген *ALK* как драйверный онкоген в развитии НБ [92].

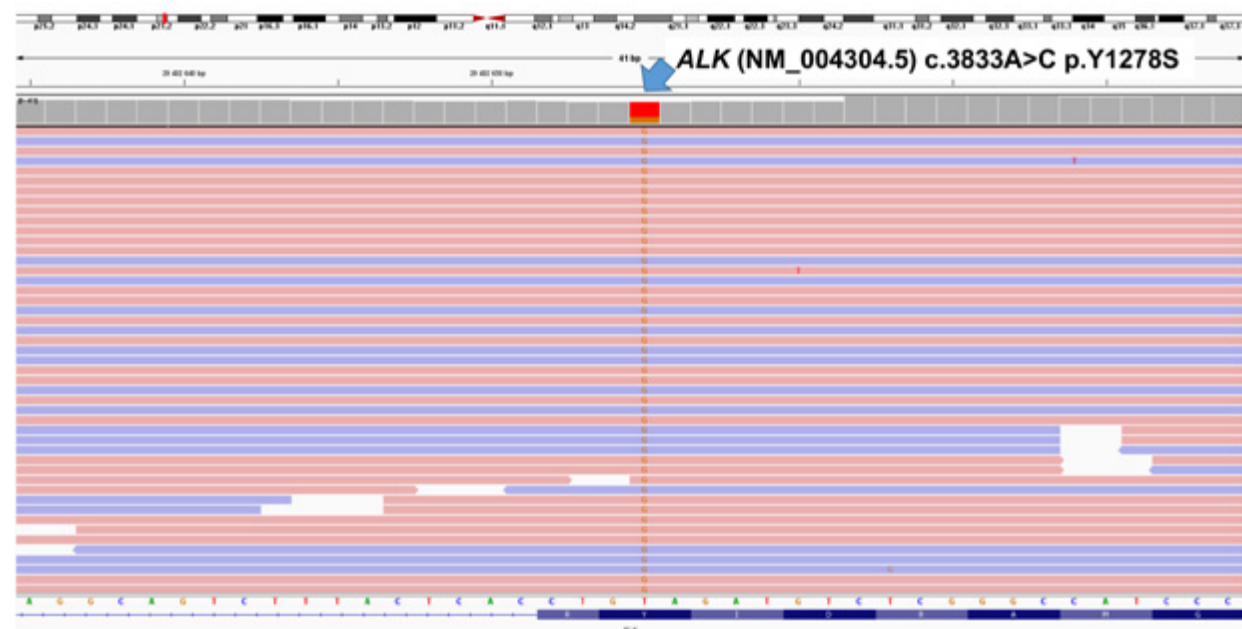
Патогенетическая роль гена *ALK* описана и при других ЗНО, таких как крупноклеточная анапластическая лимфома, воспалительная миофибробластическая опухоль, немелкоклеточный рак легкого [93]. Однако, при данных заболеваниях приобретение клеткой конституциональной активности *ALK* происходит вследствие перемещения кодирующей последовательности киназного домена под действием активного промотора вследствие образования химерных конструкций, в то время как при НБ аминокислотные замены в каталитическом домене приводят к лиганд-независимой активации рецептора *ALK*.

При НБ основная доля миссенс-вариантов в гене *ALK* (85 %) приводит к замене аминокислот в одной из трех позиций: F1174, F1245, R1275 [94]. R1275Q – самая частая замена, представленная в 45 % семейных случаев и трети случаев спорадической НБ. Аминокислотные замены в позициях F1174 и F1245, как правило, обнаруживаются при спорадических случаях заболевания, и их частота составляет 30 % и 12 %





**Рисунок 30.** В молекулярном патогенезе НБ ведущая роль принадлежит репликативной иммортализации клеток за счет активации канонического (TERT-зависимого) или альтернативного пути поддержания длины теломер (ALT), маркером которого являются мутации или делеции гена ATRX. Гиперэкспрессия белка N-мус, возникающая вследствие амплификации гена MYCN, является индуктором TERT. Также патогенетическим значением обладают мутации, приводящие к активации сигнального пути RAS-RAF-MEK (в первую очередь, активирующие миссенс-мутации в тирозинкиназном домене ALK) и блокированию TP53-зависимого ответа клетки на онкогенный стресс.



**Рисунок 31.** Графическое представление в геномном браузере IGV\_2.10.0 миссенс-мутации ALK Y1278S, выявленной при высокопроизводительном секвенировании ДНК, выделенной из ткани НБ.

соответственно от всех опухолей с наличием вариантов в гене ALK [95]. На рис. 31 представлена миссенс-мутация гена ALK Y1278S, локализующаяся в тирозинкиназном домене и приводящая к конституциональной лиганд-независимой активации рецептора. При этом генетический вариант является редким, что подчеркивает важность анализа всей кодирующей последовательности каталитического домена ALK, а не только «горячих точек».

Редким механизмом aberrантной активации гена ALK при НБ, встречающимся в 2–3% случаях, являются амплификации гена, приводящие к повышению экспрессии белка и конституциональной киназной активации [92]. Учитывая близость взаимного расположения генов ALK и MYCN на коротком плече хромосомы 2 (локусы 2p23

и 2p24, соответственно), часто происходит их коамплификация, во всех случаях носящая соматический характер [96].

Аберрации гена *ALK*, приводящие к поддержанию конституциональной активности белка, ассоциированы с агрессивным течением опухоли и неблагоприятными прогнозом. В группе пациентов высокого риска частота мутаций гена *ALK* составляет 14 % [92], тогда как в общей когорте – не превышает 10 %. Также было отмечено прямое негативное влияние мутаций в гене *ALK* на выживаемость пациентов в группах промежуточного и высокого риска [97], и высокая частота встречаемости мутаций гена *ALK* у пациентов с рефрактерным течением и рецидивами НБ [24, 98].

В то же время, активирующие аберрации гена *ALK* являются мишенями для молекулярно-направленной терапии. Применение *ALK*-ингибиторов первого поколения (кризотиниб) показало частоту объективных ответов лишь в 15 % случаев (95 %-й ДИ 3,3–34,3 %) [99]. Результаты I фазы применения *ALK*-ингибитора второго поколения церитиниба продемонстрировали общую частоту ответов около 20 % (95 %-й ДИ 8–39) [100]. Применение лорлатиниба у детей, оказывающего дозозависимый противоопухолевый эффект, позволяет добиться 30 % объективных ответов в монорежиме, и более значительную эффективность при комбинации лорлатиниба с цитостатическими препаратами – до 63 % [101].

Другие генетические аберрации, обнаруживающиеся как в дебюте заболевания, так и при прогрессии, включают аномалии в генах, вовлеченных в регуляцию онкогенного сигнального пути RAS-RAF-MEK и ремоделирование хроматина [24, 90].

В дополнение к известным онкогенным драйверам, включающим амплификацию гена *MYCN* и мутации в гене *ALK*, геномные исследования НБ продемонстрировали структурные перестройки в 5' некодирующей области гена каталитической субъединицы теломеразы – *TERT*, встречающиеся примерно в 25 % НБ высокого риска [102, 103], а также инактивирующие мутации и делеции гена ремоделирования хроматина *ATRX* – в 10 % неблагоприятных опухолей [90].

Теломераза представляет собой большой рибонуклеопротеиновый комплекс, ответственный за прогрессивный синтез повторов теломерной ДНК на 3' концах линейных хромосом, тем самым обращая вспять потерю ДНК в каждом раунде репликации. Каталитическая субъединица теломеразы кодируется геном *TERT*, картированным в локусе 5p15.33. Индукция экспрессии или реактивация (в результате перестроек промоторной области) гена *TERT* является критическим признаком многих видов ЗНО [104] и связана с неблагоприятным прогнозом [105].

Перестройки, затрагивающие промоторный регион гена *TERT*, приводят к его пространственному перемещению в геноме в 3' положение от активного энхансера, что стимулирует экспрессию данного гена. Амплификация гена *MYCN* приводит к функциональной индукции экспрессии гена *TERT*, поэтому данные события патогенетически идентичны и являются взаимоисключающими. И в том, и в другом случае в клетках фиксируется значительное увеличение количества мРНК и белкового продукта гена *TERT* [102].

Альтернативный путь поддержания длины теломер (ALT) представляет собой независимый от теломеразы механизм увеличения длины теломер, при котором теломерная ДНК реплицируется посредством гомологичной рекомбинации с использованием ДНК в качестве матрицы и гораздо более распространен в опухолях мезенхимального и нейроэпителиального происхождения [106]. Маркером активации ALT являются соматические мутации или делеции гена *ATRX* [107].

Ретроспективные исследования показали, что пациенты, отнесенные в группы наблюдения или промежуточного риска, с наличием аберрантной теломеразной активности, имели более высокий риск развития рецидива [17, 103]. Для пациентов группы высокого риска было отмечено, что достижение клеткой репликативного бессмертия за счет поддержания длины теломер недостаточно для формирования агрессивного фенотипа опухоли, соответствующего понятию НБ «ультравысокого риска». Данный феномен достигается сочетанием гиперэкспрессии гена *TERT* или ALT с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей RAS-RAF-MEK

и p53, при этом, каждый из факторов связан с неблагоприятным исходом. Также обнаружено, что механизм поддержания длины теломер не изменяется в течение болезни и при развитии рецидива [17].

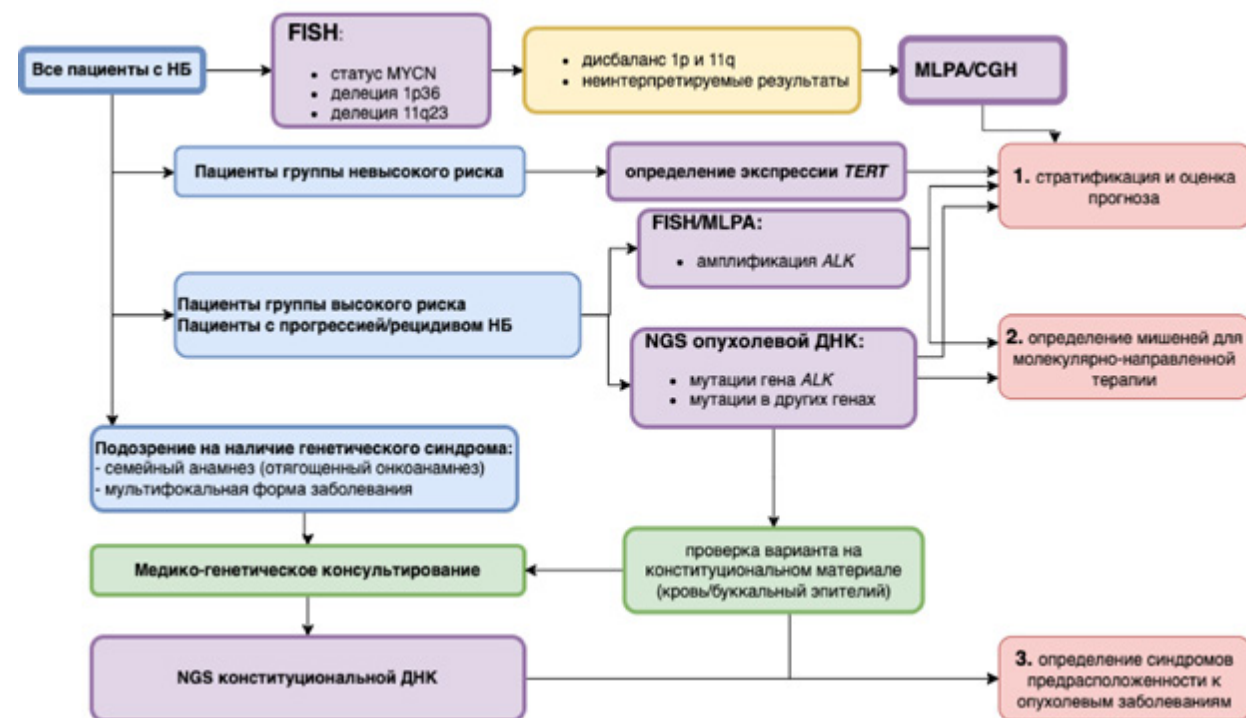
При этом профиль нуклеотидных вариантов при развитии прогрессии НБ в значительной степени отличается от мутационного профиля, выявленного в дебюте заболевания: были обнаружены как приобретения новых генетических вариантов (в 23 % случаев), в том числе, клинически значимых, так и утрата в опухолевом клоне, доминирующем в рецидиве заболевания, субклональных вариантов, выявляемых в первичной опухоли (в 27 % случаев) [108]. Данный факт свидетельствует о значительной геномной нестабильности и указывает на оправданность повторной биопсии при развитии прогрессии НБ для оценки актуального генетического профиля, в том числе, с целью подбора молекулярно-направленной терапии.

На основании особенностей генетических изменений, выявляемых при НБ, был разработан диагностический алгоритм (рис. 32), включающий цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования, направленные на выявление хромосомных aberrаций и онкогенных нуклеотидных вариантов, значимых для:

- 1) оценки прогноза и стратификации пациентов на группы риска;
- 2) определения мишеней для молекулярно-направленной терапии;
- 3) выявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

При этом, для определения мишеней для молекулярно-направленной терапии методами выбора являются:

- 1) высокопроизводительное секвенирование ДНК (панели, включающие все экзоны тирозинкиназного домена гена *ALK*), направленное на выявление мутаций в гене *ALK* и других значительно более редких вариантов (в генах *PDGFRB*, *BRAF*), определяющих потенциальную чувствительность к таргетным препаратам. Кроме того, метод позволяет определять другие онкогенные варианты (например, в компонентах путей RAS/p53, в гене *ATRX*) значимые для оценки прогноза заболевания;
- 2) методы FISH или MLPA – выявление амплификации гена *ALK*.



**Рисунок 32.** Алгоритм генетической диагностики НБ, разработанный и применяемый в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Материалом для молекулярно-генетических исследований служит ДНК, выделенная из опухолевой ткани (в том числе, залитой в парафиновый блок), наиболее приближенной по времени к моменту анализа. При этом содержание витальных опухолевых клеток в образце должно превышать 60 %. При развитии рецидива или прогрессии заболевания целесообразно при наличии проводить исследование актуального опухолевого материала.

Весь иллюстративный материал представляет собой собственные данные и клинические наблюдения авторов пособия.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Укажите консультация каких медицинских специалистов показана пациентам с НБ.
2. Какие онкомаркеры характерны для НБ?
3. Опишите, как проводится оценка КМ при НБ.
4. Назовите какие методы визуализационной диагностики используются при НБ.
5. Укажите, абсолютные показания к назначению МРТ при НБ.
6. Что такое факторы риска по данным визуализации (IDRF) при НБ?
7. Что принимают за среднюю линию тела при описании КТ/МРТ при НБ?
8. Как рассчитывается объем опухоли по результатам КТ/МРТ при НБ?
9. Какие методы ядерной медицины применяются в диагностике НБ?
10. Что такое сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ?
11. Что такое ОФЭКТ/КТ?
12. Для чего используется полуколичественная система оценки при проведении сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ?
13. Опишите, что такое сцинтиграфия костей скелета с фосфатными комплексами, меченными  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , и показания для ее выполнения при НБ?
14. Опишите отличия ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ от сцинтиграфии  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ при НБ и показания для ее выполнения при НБ.
15. Укажите основные гистопатологические типы нейрогенных опухолей.
16. Опишите характеристику основных гистологических подтипов при НБ.
17. Что такое МКИ?
18. Укажите основные иммуногистохимические маркеры при НБ?

19. С какими заболеваниями проводится патологический дифференциальный диагноз при НБ?
20. Опишите основные молекулярно-генетические изменения при НБ.
21. Что такое амплификация гена *MYCN* и ее прогностическое значение?
22. Опишите роль гена *ALK* при НБ.
23. Что такое *TERT* и его роль при НБ?
24. Опишите основные методы молекулярной диагностики при НБ.
25. Проанализируйте алгоритм генетической диагностики при НБ.



## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какое из утверждений верно? Нейробластома – это опухоль
 

а) симпатический нервной системы	в) парасимпатической нервной системы
б) мозжечка	г) почки
2. На долю НБ в структуре заболеваемости детей ЗНО приходится:
 

а) 5 %	в) 10 %
б) 8 %	г) 15 %
3. Пик заболеваемости НБ приходится на детей:
 

а) первых двух лет жизни	г) подросткового возраста
в) в возрасте 2–5 лет	г) в возрасте 5–10 лет
4. Укажите параметры характерные для пренатально выявленной НБ:
 

а) чаще отмечается распространение опухоли в позвоночный канал
б) чаще первичная опухоль локализуется в области надпочечников
в) агрессивное течение и неблагоприятный прогноз
г) преимущественно локализация метастазов в костях скелета
5. Основным методом антенатальной диагностики и динамического наблюдения при выявлении образования у плода:
 

а) КТ	в) ПЭТ/КТ
б) сцинтиграфия с $^{123}\text{I}$ -МЙБГ	г) УЗИ

6. Частота встречаемости семейных случаев НБ:
 

а) 0,5 %	в) 12 %
б) 2 %	г) 22 %
7. Укажите гены ответственные за развитие семейных случаев НБ:
 

а) <i>MYCN</i> и <i>CHD5</i>	в) <i>NF1</i> и <i>NF2</i>
б) <i>ALK</i> и <i>PHOX2B</i>	г) <i>TP53</i> и <i>MDM2</i>
8. Выберите правильное утверждение (несколько правильных вариантов ответа):
 

а) НБ может быть ассоциирована с врожденными пороками сердца
б) НБ может быть ассоциирована с врожденными пороками ЦНС
в) НБ может сочетаться с болезнью Гиршпрунга
г) НБ чаще встречается при синдроме Дауна
9. Укажите генетический синдром, НЕ предрасполагающий к развитию НБ:
 

а) нейрофиброматоз I типа	в) синдром Костелло
б) синдром Дауна	г) синдром Сотоса
10. Укажите наиболее частую анатомическую локализацию первичной опухоли при НБ:
 

а) надпочечники	г) заднее средостение
б) область шеи	
в) малый таз	
11. Метастатическая форма НБ без первичного очага встречается в:
 

а) 10 % всех случаев	в) 15 % всех случаев
б) 1 % всех случаев	г) 21 % всех случаев

12. Укажите наиболее частую зону метастазирования при НБ у детей в возрасте старше 12 мес. (несколько правильных вариантов ответа):

- |                  |           |
|------------------|-----------|
| а) ЦНС           | в) КМ     |
| б) кости скелета | г) легкие |

13. Укажите клинические проявления характерны для метастатического поражения костей скелета (несколько правильных вариантов ответа):

- |                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| а) болевой синдром | в) патологический перелом |
| б) лихорадка       | г) кровотечение           |

14. Выберите ПНС характерные для НБ (несколько правильных вариантов ответа):

- |                  |        |
|------------------|--------|
| а) анемия        | в) ОМС |
| б) дерматомиозит | г) СД  |

15. Частота выявления НБ при ОМС:

- |            |            |
|------------|------------|
| а) 10–50 % | в) 50–80 % |
| б) 15–25 % | г) 75–95 % |

16. Укажите возрастной пик заболеваемости при ОМС:

- |              |                  |
|--------------|------------------|
| а) до 1 года | в) 5–10 лет      |
| б) 1–3 года  | г) старше 14 лет |

17. В патогенезе ОМС основную роль играют:

- а) воспалительные реакции
- б) аутоиммунный процесс
- в) дегенеративные изменения
- г) травматические изменения

18. Укажите наиболее характерную анатомическую локализацию первичной опухоли при НБ и ОМС:

- |                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| а) область шеи                   | в) область надпочечников |
| б) паравертебральная локализация | г) ЦНС                   |

19. Для пациентов с НБ и ОМС показатели общей выживаемости достигают:

- |         |         |
|---------|---------|
| а) 10 % | в) 70 % |
| б) 50 % | г) 90 % |

20. Укажите основной патогенетический механизм при СД:

- |                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| а) воспалительные реакции | в) дегенеративные изменения |
| б) аутоиммунный процесс   | г) продукция ВИП            |

21. Какие виды СД бывают при НБ?

- |                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| а) ранняя и отсроченная  | в) высокая и низкая        |
| б) первичная и вторичная | г) тонко- и толстокишечная |

22. Укажите частоту встречаемости эпидуральной компрессии при НБ:

- |           |            |
|-----------|------------|
| а) 1–5 %  | в) 10–15 % |
| б) 5–10 % | г) 15–50 % |

23. Выберите клинические проявления не характерные для эпидуральной компрессии при НБ:

- а) болевой синдром
- б) нарушение функции тазовых органов
- в) снижение слуха
- г) нарушения движения в конечностях

24. Консультация какого специалиста показана пациентам с билатеральным поражением надпочечников при НБ:
- |                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| а) оториноларинголог | в) нефролог        |
| б) эндокринолог      | г) гастроэнтеролог |
25. Консультация врача-генетика показана пациентам с НБ и наличием (несколько правильных вариантов ответа):
- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| а) пороков развития       | в) ОМС                     |
| б) билатеральных опухолей | г) эпидуральной компрессии |
26. Укажите онкомаркеры специфичные для НБ (несколько правильных вариантов ответа):
- а) HCE
  - б) альфа-фетопротеин
  - в) бета-хорионический гонадотропин человека
  - г) ферритин
27. Опишите стандарт выполнения оценки КМ для пациентов с НБ в возрасте старше 12 мес:
- а) пункция КМ из 2 точек и трепанобиопсия подвздошных костей из 2 точек
  - б) пункция КМ из 4 точек
  - в) трепанобиопсия подвздошных костей из 2 точек
  - г) пункция КМ из 4 точек и трепанобиопсия подвздошных костей из 4 точек
28. В какой возрастной группе важна оценка процентного содержания опухолевых клеток по отношению к ядродержащим клеткам в КМ при НБ:
- |                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| а) дети до 1 года жизни | в) дети 1–5 лет |
| б) дети до 5 лет        | г) подростки    |

29. Для оценки распространенности опухолевого процесса в дебюте заболевания при НБ показано выполнение:
- а) КТ органов грудной и брюшной полости с КУ
  - б) КТ органов грудной клетки с КУ
  - в) КТ органов брюшной полости с КУ
  - г) рентгенографии органов грудной клетки
30. Показаниями для выполнения МРТ при НБ являются следующие состояния (несколько правильных вариантов ответа):
- а) расположение опухоли в области надпочечников
  - б) распространение опухоли в позвоночный канал
  - в) наличие метастазов в печени
  - г) большие размеры первичной опухоли
31. Укажите какие методы ядерной медицины используются в настоящее время у детей при диагностике НБ (несколько правильных вариантов ответа):
- а) сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$ –МЙБГ
  - б) ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ
  - в) сцинтиграфия костей скелета с технецием
  - г) сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ –МЙБГ
32. Полуколичественная система оценки ответа при НБ при проведении сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ –МЙБГ у пациентов с НБ используется для:
- а) оценки распространенности опухолевого процесса и ответа на терапию
  - б) для определения показаний к ЛТ
  - в) для планирования хирургического лечения
  - г) для определения показаний к химиотерапии

33. Укажите гистологические подтипы НБ согласно рекомендациям INPC:
- а) нейробластома; ганглионейробластома нодулярная; ганглионейробластома, смешанный тип; ганглионеврома
  - б) нейробластома; ганглионейробластома нодулярная; ганглионейробластома, смешанный тип
  - в) нейробластома; ганглионейробластома; ганглионеврома
  - г) нейробластома; ганглионейробластома нодулярная; ганглионейробластома, смешанный тип; шваннома
34. Индекс митоз-кариорексис – это:
- а) расчетный показатель, который является отношением количества опухолевых клеток в фазе митоза или кариорексиса к 5000 клеток опухоли
  - б) расчетный показатель, который является отношением количества опухолевых клеток в фазе митоза к 500 клеток стромы
  - в) расчетный показатель, который является отношением количества опухолевых клеток в фазе митоза или кариорексиса к 500 клеток опухоли.
  - г) количество опухолевых клеток в КМ
35. Укажите иммуногистохимический маркер, характерный для НБ:
- а) Vimentin
  - б) SMA
  - в) CD34
  - г) Chromogranin A
36. Укажите основной прогностический генетический маркер при НБ:
- а) амплификация гена *MYCN*
  - б) делеция *CHD5*
  - в) перестройки гена *EWSR1*
  - г) перестройки гена *FOXO1*

37. Под амплификацией гена *MYCN* при проведении FISH понимают:
- а) увеличение числа копий гена *MYCN* относительно числа хромосом 2 более чем в 4 раза
  - б) увеличение числа копий гена *MYCN* относительно числа хромосом 2 в 1,5–4 раза
  - в) равное количество копий *MYCN* и хромосом 2
  - г) увеличение числа копий гена *MYCN* относительно числа хромосом 2 более чем в 8 раз
38. Укажите частоту выявления мутаций гена *ALK* при семейных формах НБ:
- а) 7 %
  - б) 10 %
  - в) 70 %
  - г) 100 %
39. Укажите молекулярно-генетические методы необходимые для выявления амплификации гена *ALK* при НБ (несколько правильных вариантов ответа):
- а) метод FISH
  - б) метод ПЦР
  - в) метод MLPA
  - г) метод NGS
40. Укажите молекулярно-генетические методы для выявления делеции 1p (несколько правильных вариантов ответа):
- а) метод FISH
  - б) метод ПЦР
  - в) метод MLPA
  - г) метод NGS



ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ

1 – а	9 – б	17 – б	25 – а, б	33 – а
2 – б	10 – а	18 – в	26 – а, г	34 – а
3 – а	11 – б	19 – г	27 – а	35 – г
4 – б	12 – б, в	20 – г	28 – а	36 – а
5 – г	13 – а, в	21 – б	29 – а	37 – а
6 – б	14 – в, г	22 – б	30 – б, в	38 – в
7 – б	15 – в	23 – в	31 – б, в, г	39 – а, в
8 – а, в	16 – б	24 – б	32 – а, б	40 – а, в

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Пациент 8 мес. Жалобы на увеличение живота в размерах, повышенную потливость.

Анамнез заболевания: Болен около недели. При купании родители заметили у ребенка увеличение живота в размерах, связывали выявленные изменения с нарушениями в питании. В течение месяца отмечалось усиление потливости.

Данные физикального обследования: Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Температура тела 37,2<sup>0</sup>С. Кожные покровы бледного цвета, нормальной влажности, чистые. Слизистые оболочки бледно-розовые чистые, влажные. Суставы не деформированы, активные и пассивные движения в полном объеме. Область сердца визуально не изменена. При аускультации тоны ясные, ритм правильный, патологических кардиальных шумов в проекции сердца и магистральных сосудов не выявлено. Дыхание через нос свободное. Дыхание пуэрильное, патологических дыхательных шумов не выявлено. Живот увеличен в размерах, недоступен глубокой пальпации из-за беспокойства ребенка. Печень увеличена, +5 см из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Область почек и мочевого пузыря без особенностей. Мочеиспускание свободное, моча соломенно-желтого цвета. Очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Стул без патологических включений.

Данные лабораторных исследований:

- 1) В гемограмме: гемоглобин – 100 г/л, лейкоциты 610<sup>9</sup>/л (п/я – 7,5 %, лимфоциты – 65 %, моноциты – 26,5 %, эозинофилы – 1 %), тромбоциты – 18010<sup>9</sup>/л, СОЭ 50 мм/ч.

- 2) Общий анализ мочи – без патологии.
- 3) Ультразвуковое исследование: в забрюшинном пространстве справа, в проекции надпочечника, оттесняя правую почку вниз и латерально, выявляется гетерогенное образование, размерами 102x88x65 мм.

**Вопросы:**

1. Какой предположительный диагноз, учитывая ранний возраст и клиническую симптоматику?
2. Какие дополнительные методы исследования необходимо выполнить в данной ситуации?
3. Показатели каких онкомаркеров необходимо оценить в данном случае?
4. Какой метод ядерной медицины является предпочтительным в данной клинической ситуации?

## Задача № 2

Пациент мальчик 2-х лет госпитализирован в хирургическое отделение. Жалобы: на повышение температуры тела до 38,5°C, боли в животе, задержку стула до трех дней, снижение аппетита, слабость.

Анамнез заболевания: в течение месяца у ребенка периодически отмечались жалобы на боли в животе, которые проходили самостоятельно. По поводу абдоминального болевого синдрома ребенок наблюдался хирургом и педиатром, проводилась симптоматическая терапия (ферментные препараты, спазмолитики) без эффекта. В ходе обследования при проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено образование в забрюшинном пространстве.

Данные физикального обследования: Состояние ребенка тяжелое за счет болевого и интоксикационного синдрома. Температура 37,7°C. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, чистые. Отеков нет. Дыхание через нос свободное, отделяемого нет. При аускультации дыхание вези-

кулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Живот увеличен в размерах, при пальпации болезненный в левых отделах живота. Стула не было 3 дня. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные лабораторных исследований:

- 1) В гемограмме: гемоглобин – 115 г/л, лейкоциты 910<sup>9</sup>/л (п/я – 20 %, лимфоциты – 58 %, моноциты – 20 %, эозинофилы – 2 %), тромбоциты – 18010<sup>9</sup>/л, СОЭ 30 мм/ч.
- 2) Общий анализ мочи – без патологии.
- 3) Ультразвуковое исследование – в забрюшинном пространстве слева (в проекции левого надпочечника) определяется овальной формы объемное образование размерами 38x24x33 мм, неоднородной структуры, слабо васкуляризованное, с четкими контурами, с единичными гиперэхогенными включениями и мелкими анэхогенными единичными полостями.
- 4) Показатель ЛДГ – 700 Ед/л.

**Вопросы:**

1. Какие дополнительные методы визуализационной диагностики необходимо выполнить в данной ситуации?
2. Показатели каких онкомаркеров необходимо оценить в данном случае?
3. Какие методы радиоизотопной диагностики необходимо выполнить?
4. Каким образом необходимо оценить статус КМ у данного пациента?

## Задача № 3

Пациент 9 дней жизни госпитализирован в педиатрическое отделение с наличием неврологической симптоматики в виде нижней параплегии и острой задержкой мочи. Жалобы: на периодическое беспокойство, отсутствие двигательной активности в нижних конечностях, отсутствие мочеиспускания в течение 20 часов.

Анамнез заболевания: со слов мамы в течение последних дней отмечалось снижение движения в нижних конечностях. При осмотре выявлено образование мягких тканей спины.

Данные физикального обследования: состояние тяжелое по основному заболеванию за счет неврологической симптоматики и острой задержки мочи. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, чистые. Стенки ротоглотки не гиперемированы. Срыгиваний нет. Сон не нарушен. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот недоступен пальпации из-за выраженного беспокойства ребенка. Не мочится. Стул частый, кашицеобразный, без патологических примесей. Неврологический статус: нижняя параплегия.

Status localis: в области спины отмечается некоторая асимметрия за счет наличия пальпируемого образования в правой поясничной области. Образование плотное при пальпации, не смещаемое, безболезненное, кожные покровы над образованием не изменены.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- 1) Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мягких тканей спины – выявлено забрюшинное образование с распространением в мягкие ткани спины.
- 2) Показатели ЛДГ – 500 Ед/л, НСЕ – 50 нг/мл.
- 3) Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза – забрюшинно паравертебрально на уровне Th12-L4 позвонков справа определяется дополнительное объемное образование неоднородной структуры за счет гиперденсивных участков (кальцинатов), размерами 27х45х52 (объем 33 см<sup>3</sup>). Образование распространяется в позвоночный канал на уровне Th12-L3 позвонков, перекрывает канал на 1/2, протяженность интраканального компонента составляет 39 мм. Отмечена инфильтрация поясничной мышцы.

Выполнена биопсия образования мягких тканей спины. Гистологическое заключение – низкодифференцированная нейробластома с низким МКИ.

### Вопросы:

1. Нуждается ли ребенок в проведение пункции КМ?
2. Какие методы радиоизотопной диагностики необходимо выполнить?
3. Какие молекулярно-генетические маркеры необходимо определить для постановки диагноза? Какие методы будут использованы?
4. Какие специалисты должны наблюдать ребенка вместе с детским онкологом?

## Задача № 4

Пациент на 7 сутки жизни госпитализирован в онкологический стационар с клиникой дыхательной недостаточности, увеличением в размерах живота и изменениями, выявленными по данным УЗИ органов брюшной полости в виде образований в области почек/надпочечников, гепатомегалии и диффузными изменениями паренхимы печени.

Жалобы: на 32 нед. гестации по данным планового УЗИ у плода выявлено одностороннее образование надпочечника/почки. На 35 нед. при повторном УЗИ отмечено двустороннее поражение надпочечников/почек. При рождении отмечено увеличение живота в размерах за счет выраженной гепатомегалии. В связи с выраженными респираторными нарушениями, на фоне увеличения живота в объеме (гепатомегалия), неврологической симптоматикой (угнетение ЦНС), метаболическими нарушениями, наличием интоксикации, ребенок находился в отделении интенсивной терапии. По данным УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены признаки наличия солидного объемного образования в проекции левого надпочечника, структурных изменений правого надпочечника, левой доли печени, вероятнее, обусловлены вторичными изменениями.

Данные физикального обследования: состояние при поступлении тяжелое по основному заболеванию, за счет дыхательной недостаточности, обусловленной выраженной гепатомегалией. Самочувствие: страдает за счет дыхательной недо-

статочности, требующей постоянной дотации кислорода на скорости 2 л/мин. Ребенок во время осмотра плачет. Кожа иктеричная, инфекционной и аллергической сыпи нет. На коже передней стенки брюшной полости расширенная венозная сеть. Костно-мышечная система: видимой деформации скелета нет. Дыхательная система: носовое дыхание свободное, аускультативно в нижних отделах легких ослаблено. Сердечно-сосудистая система: область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 140 в мин. Живот увеличен в объеме за счет гепатомегалии, напряжен, при пальпации во всех отделах безболезненный. Перистальтика сохранена. Печень пальпируется на у малого таза, плотно-эластичная, безболезненная. Селезенка выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см, край плотно-эластичный, безболезненный. Стул кашицеобразный, без патологических примесей. Диурез не учитывался.

Данные лабораторных исследований:

- 1) Метаболиты катехоламинов мочи: ГВК – 100 наномоль/микромоль креатинина (норма до 25), ВМК – 150 наномоль/микромоль креатинина (норма до 18).
- 2) Показатели ЛДГ – 750 Ед/л, НСЕ – 70 нг/мл.
- 3) Компьютерная томография органов брюшной полости – в проекции правого надпочечника определяется кистозно-солидное образование, активно накапливающее контрастный препарат солидным компонентом, размером 29х45х44 мм, объем 30,4 см<sup>3</sup>. В контрлатеральном надпочечнике визуализируется массивное кистозное образование, кальцинированное по периферии, размером 44х47х49 мм, объем 51,6 см<sup>3</sup>. Признаков накопления контрастного препарата не выявлено. Печень увеличена (вертикальный размер – 133 мм), расположена обычно, имеет ровные, четкие контуры. Структура её неоднородная за счет диффузных гиподенсивных участков.
- 4) выполнена пункция КМ – выявлены атипичные клетки.

### Вопросы:

1. Какой метод визуализационной диагностики будет более достоверным для оценки изменений в печени? Каков предположительный характер выявленных изменений?
2. Укажите дополнительную информацию необходимую для оценки КМ у детей первых 12 мес. жизни?
3. Учитывая билатеральное поражение надпочечников, консультация каких специалистов показана данному ребенку? Нуждается ли он в консультации генетика?
4. С учетом клинической симптоматики и данных обследования укажите предположительный диагноз? Оценку каких молекулярно-генетических маркеров необходимо выполнить в данном случае?

## Задача № 5

Пациент мальчик 10 лет. Жалобы: на кашель в течение длительного времени. При проведении рентгенографии грудной клетки (прямая проекция) выявлено расширение тени средостения. У старшей сестры в возрасте 2 лет был установлен диагноз: нейробластома.

Данные физикального обследования: состояние удовлетворительное. Не лихорадит. Кожные покровы и слизистые чистые. Костно-мышечная система: видимой деформации скелета нет. Дыхательная система: носовое дыхание свободное, дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 в мин. Живот: мягкий и безболезненный во всех отделах. Стул и диурез без патологии.

Данные лабораторных исследований:

- 1) Метаболиты катехоламинов мочи: ГВК – 10 наномоль/микромоль креатинина (норма до 25), ВМК – 15 наномоль/микромоль креатинина (норма до 18).



- 2) Компьютерная томография органов грудной клетки – паравертебрально слева на уровне Th2–10 определяется образование размерами 12х25х37 мм, слабо накапливающий контрастный препарат, с кальцинатами в структуре.
- 3) Сцинтиграфия с <sup>123</sup>I–МЙБГ – очагов патологического накопления РФП не выявлено.

Выполнена биопсия образования. Гистологическое заключение – ганглионейробластома.

**Вопросы:**

1. Укажите какие методы радиоизотопной диагностики необходимо выполнить в данном случае?
2. Укажите объем обследования необходимый для оценки статуса КМ?
3. Оценку каких молекулярно-генетических маркеров необходимо выполнить? Какие маркеры могут указывать на семейный характер заболевания?
4. Укажите какие иммуногистохимические маркеры опухоли характерны для данного заболевания?

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren // Die Krankhaften Geschwulste. 1864. Vol. 11. P. 149–150.
2. Wright J. H. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized // J Exp Med. 1910. Vol. 12, № 4. P. 556–561.
3. Pepper W. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with the report of a case // Am J Med Sci. 1901. Vol. 121. P. 287–299.
4. Park J. R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment // Hematol Oncol Clin North Am. 2010. Vol. 24, № 1. P. 65–86.
5. Dargeon H. W., Harold M. D. Neuroblastoma // J Pediatr. 1962. Vol. 61. P. 456–471.
6. Gross R. E., Farber S., Martin L. W. Neuroblastoma sympatheticum; a study and report of 217 cases // Pediatrics. 1959. Vol. 23, № 6. P. 1179–1191.
7. Evans A. E., D'Angio G. J., Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A // Cancer. 1971. Vol. 27, № 2. P. 374–378.
8. Knudson A. G. Jr, Strong L. C. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma // Am J Hum Genet. 1972. Vol. 24, № 5. P. 514–532.
9. Brodeur G. M., Sekhon G. S., Goldstein M. N. Chromosomal aberrations in human neuroblastomas // Cancer. 1977. Vol. 40, № 5. P. 2256–2263.
10. Schwab M., Alitalo K., Klempnauer K. H., Varmus H. E., Bishop J. M., Gilbert F., et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour // Nature. 1983. Vol. 305, № 5931. P. 245–248.
11. Brodeur G. M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N. L., Castel V., Castelberry R. P. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment // J Clin Oncol. 1993. Vol. 11, № 8. P. 1466–1477.

12. Chen Y., Takita Y., Choi Y. L., Kato M., Ohira M., Sanada M. et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma // *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 971–974.
13. George R. E., Sanda T., Hanna M., Fröhling S., Luther II W., Zhang J. et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma // *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 975–978.
14. Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V. et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma // *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 967–970.
15. Mossé Y. P., Laudenslager M., Longo L., Cole K. A., Wood A., Attiyeh E. F. et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene // *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 930–935.
16. Cheung N. K., Zhang J., Lu Ch., Parker M., Bahrami A., Tickoo S. K. et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma // *JAMA*. 2012. Vol. 307, № 10. P. 1062–1071.
17. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A. et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma // *Science*. 2018. Vol. 362, № 6419. P. 1165–1170.
18. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980–2014) // Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2015.
19. Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller Ch. A., Steliarova-Foucher E. et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project // *Eur J Cancer*. 2006. Vol. 42, № 13. – P. 2081–2091.
20. Dodge H. J., Benner M. C. Neuroblastoma of the adrenal medulla in siblings // *Rocky Mt Med J*. 1945. Vol. 42. P. 35–38.
21. Maris J. M., Mosse Y. P., Bradfield J. P., Hou C., Monni S., Scott R. H. et al. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358, № 24. P. 2585–2593.
22. Bolande R. P. Neurocristopathy: its growth and development in 20 years // *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997. Vol. 17, № 1. P. 1–25.
23. Bosse K. R., Maris J. M. Advances in the translational genomics of neuroblastoma: From improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations // *Cancer*. 2016. Vol. 122, № 1. P. 20–33.

24. Eleveld T. F., Oldridge D. A., Bernard V., Koster J., Daage L. C., Diskin S. D. et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations // *Nat Genet*. 2015. Vol. 47, № 8. P. 864–871.
25. Шаманская Т. В., Бургол М. М., Качанов Д. Ю., Рыбалко Н. А., Панкратьева Л. Л., Сугак А. Б. с соавт. Ассоциация врожденных пороков сердца и нейробластомы у детей // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17, № 3. С. 28–34.
26. Шаманская Т. В., Качанов Д. Ю., Лихоткина В. И., Терещенко В. И., Терновская Е. С., Щербаков А. П. с соавт. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17, № 2. С. 92–102.
27. Pranzatelli M. R. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome // *Clin Neuropharmacol*. 1992. Vol. 15, № 3. P. 186–228.
28. Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Малевич О. Б., Варфоломеева С. Р. с оавт. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. № 1. С. 62–69.
29. Hero B., Radolska S., Gathof B. S. Opsomyoclonus syndrome in infancy with or without neuroblastoma is associated with HLA DRB101 (abstr.) // *Ped Blood Cancer*. 2005. Vol. 45, № 6. P. 480.
30. Krasenbrink I., Fühlhuber V., Juhasz-Boess I., Stolz E., Hahn A., Kaps M. et al. Increased prevalence of autoimmune disorders and autoantibodies in parents of children with opsoclonusmyoclonus syndrome (OMS) // *Neuropediatrics*. 2007. Vol. 38, № 3. P. 114–116.
31. Сагоян Г. Б., Шингарова М. Ш., Шаманская Т. В., Ахаладзе Д. Г., Меркулов Н. Н., Моисеенко Р. А. с соавт. Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018. № 4. С. 105–112.
32. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: *Book Neuroblastoma*. N. – K. Cheung, S. Cohn (eds.). SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg. 2005. P. 63–86.
33. Georgantzi K., Sköldenberg E. G., Stridsberg M., Kogner P., Jakobson A., Janson E. T., Christofferson R. H. B. Chromogranin A and neuron-specific enolase in neuroblastoma: Correlation to stage and prognostic factors // *Pediatr Hematol Oncol*. 2018. Vol. 35, № 2. P. 156–165.

34. Hann H. W., Evans A. E., Siegel S. E., Wong K. Y., Sather H., Dalton A. et al. Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Childrens Cancer Study Group experience // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45, № 6. P. 2843–2848.
35. Verly I. R., van Kuilenburg A. B., Abeling N. G., Goorden S. M., Fiocco M., Vaz F. M. et al. Catecholamines profiles at diagnosis: Increased diagnostic sensitivity and correlation with biological and clinical features in neuroblastoma patients // *Eur J Cancer.* 2017. Vol. 72. P. 235–243.
36. Терновая Е. С., Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Щербаков А. П., Варфоломеева С. Р., Рубцова Н. А., Терещенко Г. В. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019. Т. 6, № 3. С. 31–43.
37. Parhar D., Joharifard S., Lo A. C., Schlosser M. P., Daodu O. O. How well do image-defined risk factors (IDRFs) predict surgical outcomes and survival in patients with neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis // *Pediatr Surg Int.* 2020. Vol. 36, № 8. P. 897–907.
38. Mairs R. J., Livingstone A., Gaze M. N., Wheldon T. E., Barrett A. Prediction of accumulation of <sup>131</sup>I-labelled meta-iodobenzylguanidine in neuroblastoma cell lines by means of reverse transcription and polymerase chain reaction // *Br J Cancer.* 1994. Vol. 70. P. 97–101.
39. Freitas J. E. Adrenal cortical and medullary imaging // *Semin Nucl Med.* 1995. Vol. 25. P. 235–50.
40. Wieland D. M., Wu J. I., Brown L. E., Mangner T. J., Swanson D. P., Beierwaltes W. H. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I] iodobenzylguanidine // *J Nucl Med.* 1980. Vol. 21. P. 349–53.
41. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): Radiochemistry, biology, and pharmacology // *Semin Nucl Med.* 2011. Vol. 41. P. 324–33.
42. Sharp S. E., Trout A. T., Weiss B. D., Gelfand M. J. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy // *Radiographics.* 2016. Vol. 36. P. 258–78.
43. Biassoni L., Privitera L. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine single-photon emission computerized tomography/computerized tomography scintigraphy in the management of neuroblastoma // *Indian J Nucl Med.* 2021. Vol. 36. P. 293–299.
44. Киреева Е. Д., Кайлаш Ч., Шаманская Т. В., Ядгаров М., Качанов Д., Ликар Ю. Н. The value of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography imaging

- in<sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in children with neuroblastoma // *Pediatr Hematol Immunopathol.* 2021. Vol. 20. P. 22–32.
45. Vik T. A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Alonso Farto J. C. et al. <sup>123</sup>I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial // *Pediatr Blood Cancer.* 2009. Vol. 52. P. 784–790.
46. Brisse H. J., McCarville M. B., Granata C., Krug K. B., Wootton-Gorges S. L., Kanegawa K. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project // *Radiology.* 2011. Vol. 261. P. 243–257.
47. Lebtahi N. E., Gudinchet F., Nenadov-Beck M., Beck D., Delaloye A. B. Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-<sup>123</sup>-MIBG scintigraphy and MRI // *J Nucl Med.* 1997/ Vol. 38. P. 1389–1392.
48. Liu B., Servaes S., Zhuang H. SPECT/CT MIBG Imaging Is Crucial in the Follow-up of the Patients with High-Risk Neuroblastoma // *Clin Nucl Med.* 2018. Vol. 43. P. 232–238.
49. Riaz S., Bashir H., Khan S. J., Qazi A. I-<sup>131</sup> mIBG Scintigraphy Curie Versus SIOPEN Scoring: Prognostic Value in Stage 4 Neuroblastoma // *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2018. Vol. 27. P. 121–125.
50. Kembhavi S. A., Shah S., Rangarajan V., Qureshi S., Popat P., Kurkure P. Imaging in neuroblastoma: An update // *Indian J Radiol Imaging.* 2015. Vol. 25. P. 129–136.
51. Ladenstein R., Lambert B., Pötschger U., Castellani M. R., Lewington V., Bar-Sever Z. et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018. Vol. 45. P. 292–305.
52. Yanik G. A., Parisi M. T., Shulkin B. L., Naranjo A., Kreissman S. G., London W. B. et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: A report from the children's oncology group // *J Nucl Med.* 2013. Vol. 54. P. 541–548.
53. Yanik G. A., Parisi M. T., Naranjo A., Nadel H., Gelfand M. J., Park J. R. et al. Validation of postinduction curie scores in high-risk neuroblastoma: A children's oncology group and SIOPEN group report on SIOPEN/HR-NBL1 // *J Nucl Med.* 2018. Vol. 59. P. 502–508.
54. Кайлаш, Киреева Е. Д., Вдовина И. С., Шаманская Т. В., Качанов Д. Ю., Варфоломеева С. Р., Ликарь Ю. Н. Показания для сцинтиграфии костей скелета с <sup>99m</sup>Tc-фосфатными комплексами по-

- сле сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином у пациентов с нейробластомой // Вопросы Гематологии/Онкологии и Иммунопатологии в Педиатрии. 2019. Т. 17. С. 27–34.
55. Gauguet J. M., Pace-Emerson T., Grant F. D., Shusterman S., DuBois S. G., Frazier A. L., Voss S. D. Evaluation of the utility of <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy versus MIBG scintigraphy and cross-sectional imaging for staging patients with neuroblastoma // *Pediatr Blood Cancer*. 2017. Vol. 64, № 11.
  56. Bar-Sever Z., Biassoni L., Shulkin B., Kong G., Hofman M. S., Lopci E. et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018. Vol. 45. P. 2009–2024.
  57. Park J. R., Bagatell R., Cohn S. L., Pearson A. D., Villablanca J. G., Berthold F. et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting // *J Clin Oncol*. 2017. Vol. 35. P. 2580–2587.
  58. Shimada H., Chatten J., Newton W. A. Jr, Sachs N., Hamoudi A. B., Chiba T. et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas // *J Natl Cancer Inst*. 1984. Vol. 73, № 2. P. 405–416.
  59. Shimada H., Ambros I. M., Dehner L. P., Hata J., Joshi V. V., Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee // *Cancer*. 1999. Vol. 86, № 2. P. 349–363.
  60. Joshi V. V., Cantor A. B., Altshuler G., Larkin E. W., Neill J. S., Shuster J. J. et al. Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. A clinicopathologic study of 211 cases from the Pediatric Oncology Group // *Cancer*. 1992. Vol. 69, № 8. P. 2197–2211.
  61. Schmidt M. L., Salwen H. R., Chagnovich D., Bauer K. D., Crawford S. E., Cohn S. L. Evidence for molecular heterogeneity in human ganglioneuroblastoma // *Pediatr Pathol*. 1993. Vol. 13, № 6. P. 787–796.
  62. Shimada H., Stram D. O., Chatten J., Joshi V. V., Hachitanda Y., Brodeur G. M. et al. Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis // *J Natl Cancer Inst*. 1995. Vol. 87, № 19. P. 1470–1476.
  63. Wenzel A., Cziepluch C., Hamann U., Schürmann J., Schwab M. The N-Myc oncoprotein is associated in vivo with the phosphoprotein Max (p20/22) in human neuroblastoma cells // *EMBO J*. 1991. Vol. 10, № 12. P. 3703–3712.

64. Bursch W., Liehr J. G., Sirbasku D. A., Putz B., Taper H., Schulte-Hermann R. Control of cell death (apoptosis) by diethylstilbestrol in an estrogen-dependent kidney tumor // *Carcinogenesis*. 1991. Vol. 12, № 5. P. 855–860.
65. Clarke A. R., Purdie C. A., Harrison D. J., Morris R. G., Bird C. C., Hooper M. L., Wyllie A. H. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways // *Nature*. 1993. Vol. 362, № 6423. P. 849–852.
66. Domingo-Fernandez R., Watters K., Piskareva O., Stallings R. L., Bray I. The role of genetic and epigenetic alterations in neuroblastoma disease pathogenesis // *Pediatr Surg Int*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 101–119.
67. Brodeur G. M., Seeger R. C., Schwab M., Varmus H. E., Bishop J. M. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage // *Science*. 1984. Vol. 224, № 4653. P. 1121–1124.
68. Brodeur G. M., Maris J. M., Yamashiro D. J., Hogarty M. D., White P. S. Biology and genetics of human neuroblastomas // *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997. Vol. 19, № 2. P. 93–101.
69. Schweigerer L., Breit S., Wenzel A., Tsunamoto K., Ludwig R., Schwab M. Augmented MYCN expression advances the malignant phenotype of human neuroblastoma cells: evidence for induction of autocrine growth factor activity // *Cancer Res*. 1990. Vol. 50, № 14. P. 4411–4416.
70. Knoepfler P. S., Cheng P. F., Eisenman R. N. N-myc is essential during neurogenesis for the rapid expansion of progenitor cell populations and the inhibition of neuronal differentiation // *Genes Dev*. 2002. Vol. 16, № 20. P. 2699–2712.
71. Giannini G., Cerignoli F., Mellone M., Massimi I., Ambrosi C., Rinaldi C. et al. High mobility group A1 is a molecular target for MYCN in human neuroblastoma // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65, № 18. P. 8308–8316.
72. Shohet J. M., Hicks M. J., Plon S. E., Burlingame S. M., Stuart S., Chen S. et al. Minichromosome maintenance protein MCM7 is a direct target of the MYCN transcription factor in neuroblastoma // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62, № 4. P. 1123–1128.
73. Slack A., Chen Z., Tonelli R., Pule M., Hunt L., Pession A., Shohet J. M. The p53 regulatory gene MDM2 is a direct transcriptional target of MYCN in neuroblastoma // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102, № 3. P. 731–736.



74. Chen L., Iraci N., Gherardi S., Gamble L. D., Wood K. M., Perini G. et al. p53 is a direct transcriptional target of MYCN in neuroblastoma // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, № 4. P. 1377–1388.
75. Manohar C. F., Bray J. A., Salwen H. R., Madafiglio J., Cheng A., Flemming C. et al. MYCN-mediated regulation of the MRP1 promoter in human neuroblastoma // *Oncogene.* 2004. Vol. 23, № 3. P. 753–762.
76. Brodeur G. M., Fong C. T. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma // *Cancer Genet Cytogenet.* 1989. Vol. 41, № 2. P. 153–174.
77. Fong C. T., Dracopoli N. C., White P. S., Merrill P. T., Griffith R. C., Housman D. E., Brodeur G. M. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: correlation with N-myc amplification // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989. Vol. 86, № 10. P. 3753–3757.
78. Thompson P. M., Gotoh T., Kok M., White P. S., Brodeur G. M. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system // *Oncogene.* 2003. Vol. 22, № 7. P. 1002–1011.
79. Henrich K. O., Bauer T., Schulte J., Ehemann V., Deubzer H., Gogolin S. et al. CAMTA1, a 1p36 tumor suppressor candidate, inhibits growth and activates differentiation programs in neuroblastoma cells // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, № 8. P. 3142–3151.
80. Guo C., White P. S., Weiss M. J., Hogarty M. D., Thompson P. M., Stram D. O. et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas // *Oncogene.* 1999. Vol. 18, № 35. P. 4948–4957.
81. Michels E., Vandesompele J., Preter K. D., Hoebeeck J., Vermeulen J., Schramm A. et al. ArrayCGH-based classification of neuroblastoma into genomic subgroups // *Genes Chromosomes Cancer.* 2007. Vol. 46, № 12. P. 1098–1108.
82. Luttikhuis M. E., Powell J. E., Rees S. A., Genus T., Chughtai S., Ramani P. et al. Neuroblastomas with chromosome 11q loss and single copy MYCN comprise a biologically distinct group of tumours with adverse prognosis // *Br J Cancer.* 2001. Vol. 85, № 4. P. 531–537.
83. Cohn S. L., Pearson A. D. J., London W. B., Monclair T., Ambros P. F., Brodeur G. M. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27, № 2. P. 289–297.

84. Meddeb M., Danglot G., Chudoba I., Vénuat A. M., Bénard J., Avet-Loiseau H. et al. Additional copies of a 25 Mb chromosomal region originating from 17q23.1–17qter are present in 90 % of high-grade neuroblastomas // *Genes Chromosomes Cancer.* 1996. Vol. 17, № 3. P. 156–165.
85. Spitz R., Hero B., Ernestus K., Berthold F. Gain of distal chromosome arm 17q is not associated with poor prognosis in neuroblastoma // *Clin Cancer Res.* 2003. Vol. 9, № 13. P. 4835–4840.
86. Brinkschmidt C., Christiansen H., Terpe H. J., Simon R., Boecker W., Lampert F., Stoerkel S. Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of neuroblastomas – an important methodological approach in paediatric tumour pathology // *J Pathol.* 1997. Vol. 181, № 4. P. 394–400.
87. Buckley P. G., Alcock L., Bryan K., Bray I., Schulte J. H., Schramm A. et al. Chromosomal and microRNA expression patterns reveal biologically distinct subgroups of 11q- neuroblastoma // *Clin Cancer Res.* 2010. Vol. 16, № 11. P. 2971–2978.
88. Jazmati D., Butzer S., Hero B., Doyen J., Khalil D. A., Steinmeier T. et al. Long-term follow-up of children with neuroblastoma receiving radiotherapy to metastatic lesions within the German Neuroblastoma Trials NB97 and NB 2004 // *Strahlenther Onkol.* 2021. Vol. 197, № 8. P. 683–689.
89. Lawce H. J., Sanford J. S. Fluorescence in situ hybridization (FISH). In *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* (eds M. S. Arsham, M. J. Barch and H. J. Lawce). 2017.
90. Pugh T. J., Morozova O., Attiyeh E. F., Asgharzadeh S., Wei J. S., Auclair D. et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma // *Nature genetics.* 2013. Vol. 45, № 3. P. 279–284.
91. Padovan-Merhar O. M., Raman P., Ostrovnya I., Kalletla K., Rubnitz K. R., Sanford E. M. et al. Enrichment of targetable mutations in the relapsed neuroblastoma genome // *PLOS Genetics.* 2016. Vol. 12, № 12. P. e1006501.
92. Trigg R., Turner S. ALK in neuroblastoma: biological and therapeutic implications // *Cancers.* 2018. Vol. 10, № 4. P. 113.
93. Webb T. R., Slavish J., George R. E., Look A. T., Xue L., Jiang Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy // *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2009. Vol. 9, № 3. P. 331–356.
94. Tolbert V. P., Coggins G. E., Maris J. M. Genetic susceptibility to neuroblastoma // *Current Opinion in Genetics & Development.* 2017. Vol. 42. P. 81–90.

95. O'Donohue T., Gulati N., Mauguen A., Kushner B. H., Shukla N., Rodriguez-Sanchez M. I. et al. Differential Impact of ALK Mutations in Neuroblastoma. // JCO precision oncology. 2021. Vol. 5. P. PO.20.00181.
96. Trivedi T., Panchal K., Bhalala N., Trivedi P., Pancha H. I. Combined detection of copy number variations of MYCN and ALK using droplet digital polymerase chain reaction to identify high-risk patients with neuroblastoma // World Neurosurgery. 2022. Vol. 159. P. e48-e57.
97. Bresler S. C., Weiser D. A., Huwe P. J., Park J. H., Krytska K., Ryles H. et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma // Cancer cell. 2014. Vol. 26, № 5. P. 682–694.
98. Schleiermacher G., Javanmardi N., Bernard V., Leroy Q., Cappelletti J., Frio T. R. et al. Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma // Journal of clinical oncology. 2014. Vol. 32, № 25. P. 2727–2734.
99. Foster J. H., Voss S. D., Hall D. C., Minard C. G., Balis F. M., Wilner K. et al. Activity of crizotinib in patients with ALK-aberrant relapsed/refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study (ADVL0912) // Clinical cancer research. 2021. Vol. 27, № 13. P. 3543–3548.
100. Fischer M., Moreno L., Ziegler D. S., Marshall L. V., Zwaan C. M., Irwin M. S. et al. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study // Lancet oncology. 2021. Vol. 22, № 12. P. 1764–1776.
101. Goldsmith K. C., Park J. R., Kayser K., Malvar J., Chi Y., Groshen S. G. et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results // Nat Med. 2023. Vol. 29, № 5. P. 1092–1102.
102. Valentijn L. J., Koster J., Zwiijnenburg D. A., Hasselt N. E., van Sluis P., Volckmann R. et al. TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors // Nature genetics. 2015. Vol. 47, № 12. P. 1411–1414.
103. Peifer M., Hertwig F., Roels F., Dreidax D., Gartlgruber M., Menon R. et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma // Nature. 2015. Vol. 526, № 7575. P. 700–704.
104. Hiyama E., Hiyama K. Telomerase as tumor marker // Cancer Letters. 2003. Vol. 194, № 2. P. 221–233.
105. Ohali A., Avigad S., Ash S., Goshen Y., Luria D., Feinmesser M. et al. Telomere length is a prognostic factor in neuroblastoma // Cancer. 2006. Vol. 107, № 6. P. 1391–1399.

106. Henson J. D., Reddel R. R. Assaying and investigating Alternative Lengthening of Telomeres activity in human cells and cancers // FEBS letters. 2010. Vol. 584, № 17. P. 3800–3811.
107. Heaphy C. M., de Wilde R. F., Jiao Y., Klein A. P., Edil B. H., Shi C. et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations // Science. 2011. Vol. 333, № 6041. P. 425–425.
108. Андреева Н. А., Шаманская Т. В., Гегелия Н. В., Абасов Р. Х., Усман Н. Ю., Качанов Д. Ю., Друй А. Е. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. Т. 21, № 4. С. 18–30.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВИП – вазоинтестинальный пептид

ВМК – ванилилминдальная кислота

ВИ – взвешенные изображения

ГН – ганглионейрома

ГНБ – ганглионейробластома

ГВК – гомованилиновая кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественные новообразования

ИТ – иммунотерапия

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

МЙБГ – метайодбензилгуанидин

МКИ – индекс митоза-кариорексиса

МРТ – магнитно-резонансная томография

НБ – нейробластома

НСЕ – нейрон-специфическая енолаза

ОМС – опсклонус-миоклонус синдром

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ

ПНС – паранеопластический синдром

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЭТ с 18F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18 фтор-дезоксиглюкозой

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

СД – секреторная диарея

ЦНС – центральная нервная система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНГ – фокальная нодулярная гиперлазия

ADC – измеряемый коэффициент диффузии (англ. Apparent diffusion coefficient)

ALT – альтернативный путь поддержания длины теломер (англ. Alternative lengthening of telomeres)

COG – детская онкологическая группа (англ. Children's Oncology Group)

DWI – диффузионно-взвешенные изображения (англ. Diffusion-weighted imaging)

EANM – Европейское общество ядерной медицины (англ. European Association of Nuclear Medicine)

FDA – управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. Food and Drug Administration)

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ  
(англ. Fluorescence in situ hybridization)

IDRF – хирургические факторы риска, оцениваемые при  
визуализации (англ. Image-Defined Risk Factor)

INPC – международная патологическая классификация НБ  
(англ. International Neuroblastoma Pathology Classification)

INRG – Международная система классификации групп риска НБ  
(англ. International Neuroblastoma Risk Group)

LOH – потеря гетерогенности (англ. Loss of heterozygosity)

NET – переносчик норэпинефрина/норадреналина  
(англ. Norepinephrine transporter)

SIOPEN – европейская группа по оптимизации терапии НБ  
Международного общества детских онкологов  
(англ. International Society of Paediatric Oncology Europe  
Neuroblastoma)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение ..... 6

Историческая справка..... 6

Глава 1. Общие вопросы ..... 9

1.1 Определение и эпидемиология нейробластомы..... 9

1.2 Анатомическая локализация и клиническая презентация  
нейробластомы ..... 12

1.3 Паранеопластические синдромы..... 15

1.3.1 Синдром опсоклонус-миоклонус ..... 15

1.3.2 Секреторная диарея ..... 18

1.4 Эпидуральная компрессия при нейробластоме ..... 19

Контрольные вопросы..... 20

Глава 2. Диагностика ..... 22

2.1 Анамнез ..... 22

2.2 Физикальное обследование ..... 22

2.3 Консультации специалистов..... 22

2.4 Оценка значения онкомаркеров ..... 23

2.5 Оценка поражения костного мозга ..... 23

2.6 Методы анатомической визуализации..... 24

2.7 Методы ядерной медицины у детей с нейробластомой..... 32

2.8 Морфологическая диагностика ..... 40

2.8.1 Гистологические типы ..... 40

2.8.2 Специфические гистологические особенности  
нейробластных опухолей ..... 46



2.8.3 Иммуногистохимическая диагностика . . . . . 47

2.9 Молекулярно-генетические aberrации в нейробластоме. . . . . 48

Контрольные вопросы . . . . . 59

Тестовые вопросы . . . . . 60

Ситуационные задачи. . . . . 68

Библиография . . . . . 74

Список сокращений . . . . . 98

**Учебное издание**

ШАМАНСКАЯ Татьяна Викторовна  
КАЧАНОВ Денис Юрьевич  
ЛИКАРЬ Юрий Николаевич  
КОНОВАЛОВ Дмитрий Михайлович  
ДУБРОВИНА Мария Эдуардовна  
ЩЕРБАКОВ Алексей Петрович  
ДРУЙ Александр Евгеньевич  
АНДРЕЕВА Наталья Александровна  
ШАРЛАЙ Анастасия Сергеевна

# **Нейробластома: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика**

**Учебное пособие**

ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрий Рогачева  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7, 117997  
Электронный адрес [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)  
E-mail: [info@fnkc.ru](mailto:info@fnkc.ru)

