

## Роль сцинтиграфии с $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4-й и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская totti111@list.ru

*В статье представлено описание клинического случая и сложность установления стадии заболевания у пациента первого года жизни с нейробластомой (НБ) шеи. Показан диагностический поиск, направленный на выявление отдаленных метастазов опухоли. Подчеркнута важность выполнения сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином для выявления отдаленных метастазов у пациентов с НБ и правильной стратификации пациентов на группы риска.*

**Ключевые слова:** дети, нейробластома, 4S стадия, 4-я стадия, сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином, сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-91-95

The role of scintigraphy with  $^{123}\text{I}$  meta-iodobenzylguanidine in the differential diagnosis of 4 and 4S neuroblastoma stage: description of a clinical case

T.V. Shamanskaya, D. Yu. Kachanov, Yu. N. Likar, A. P. Shcherbakov, S. R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

*The article describes the clinical case and the complexity of the staging of the disease the patient's first year of life with neuroblastoma (NB) of the neck. Shows diagnostic search aimed at identifying distant metastasis of the tumor. Highlighted perform scintigraphy with  $^{123}\text{I}$  meta-iodobenzylguanidine to detect distant metastases in patients with NB and correct stratification of patients into risk groups.*

**Key words:** children, neuroblastoma, stage 4S, stage 4, scintigraphy with  $^{123}\text{I}$  meta-iodobenzylguanidine, skeletal scintigraphy with bisphosphonates

### Введение

Нейробластома (НБ) является наиболее частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет. НБ характеризуется значительной гетерогенностью молекулярно-генетических изменений, приводящих к развитию опухоли, что в свою очередь выражается в различных эпидемиологических характеристиках, клинических проявлениях, течении и прогнозе заболевания [1]. В отличие от других видов солидных злокачественных новообразований у детей при НБ выделяют 2 варианта метастатической формы заболевания (4S и 4-я стадия), характеризующиеся различным прогнозом и требующие дифференцированного терапевтического подхода. В связи с этим четкая дискриминация двух указанных стадий имеет важнейшее значение для правильной стратификации пациента на группы риска в рамках современных протоколов риск-адаптированной терапии и проведения адекватного противоопухолевого лечения [2].

4S стадия является уникальной метастатической формой НБ, которая характерна для пациентов первого года жизни с первичной локализованной опухолью и наличием метастазов в печени, коже и костном мозге (не более 10 % всех ядродержащих клеток) [2]. Прогноз при этой стадии заболевания крайне гетерогенный. Часть пациентов с распространенным процессом и наличием жизнеугрожающих симптомов, а также при наличии амплификации гена *MYCN* будут требовать проведения полихимиотерапии (ПХТ), другая группа больных может быть оставлена под динамическим наблюдением без проведения ПХТ или после проведения неинтенсивной ПХТ, в случае хорошего ответа на последнюю. Однако выбор тактики ведения пациента требует полного обследования для четкого понимания степени распространенности процесса и оценки стадии заболевания.

Пациенты с 4-й стадией НБ в рамках существующих риск-адаптированных протоколов терапии могут быть отнесены в зависимости от возраста на момент

постановки диагноза и статуса гена *MYCN* к группе промежуточного или высокого риска.

В данной работе представлено описание диагностического поиска отдаленных метастазов у пациента первого года жизни с НБ шеи для правильной оценки распространенности опухолевого процесса.

#### Описание клинического случая

В возрасте 2 месяцев у ребенка отмечено появление птоза справа, проводилось динамическое наблюдение неврологом и педиатром. В возрасте 5 месяцев диагностирован синдром Горнера справа, рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако возникшие технические трудности при ее выполнении привели к отказу со стороны родителей от дальнейшего дообследования. Через 2 нед мать ребенка самостоятельно заметила появление объемного образования на шее справа. Выполненное обследование в объеме ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей шеи, компьютерной томографии (КТ) и МРТ подтвердило наличие объемного образования в области шеи справа (рис. 1).

При анализе полученных изображений были выявлены характерные признаки объемного образования нейrogenной природы, такие как типичная локализация, структура и характер накопления контрастного препарата. При КТ-исследовании определялось многоузловое мягкотканное образование, локализованное в области шеи справа с достаточно четкими, ровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиперденсивных компонентов, вероятнее всего — кальцинатов, неравномерно накапливающее контрастный препарат (степень накопления — более 25 HU). По данным МРТ образование характеризовалось практически изоинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях, низким сигналом на T1-взвешенных изображениях и, напротив, повышенным сигналом на

STIR. При внутривенном введении контрастного препарата выявлено умеренное накопление парамагнетика.

Морфологическое исследование костного мозга выявило наличие единичных атипичных клеток в одной точке, не превышающих 10 % числа ядродержащих клеток.

Через 5,5 мес от момента появления первой клинической симптоматики выполнена биопсия подчелюстного лимфатического узла. Гистологическое исследование, выполненное в лаборатории патоморфологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, выявило низкодифференцированную НБ с высоким индексом митоз-кариорексис. Цитогенетическое исследование с использованием методики флуоресцентной гибридизации *in situ* не показало наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, таких как амплификация гена *MYCN*, делеция 1p и делеция 11q.

Обобщая полученные данные обследования и учитывая возраст пациента, стадия была трактована как 4S, и пациент был оставлен под динамическим наблюдением.

Однако через 3 нед от операции отмечено появление нового образования в области послеоперационного рубца.

Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был госпитализирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Выполненное дообследование, включающее сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченым  $^{123}\text{I}$  ( $^{123}\text{I}$ -МЙБГ), выявило патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) не только в проекции первичной опухоли на шее, но также очаг малых размеров, но высокой интенсивности в области позвонка L2 (рис. 2). Для лучшей оценки топографии первичной опухоли и в целях подтверждения специфического поражения позвонка было выполнено МРТ шеи и позвоночника, которое показало наличие изменений МР-сигнала с накоплением контрастного вещества в позвонках.

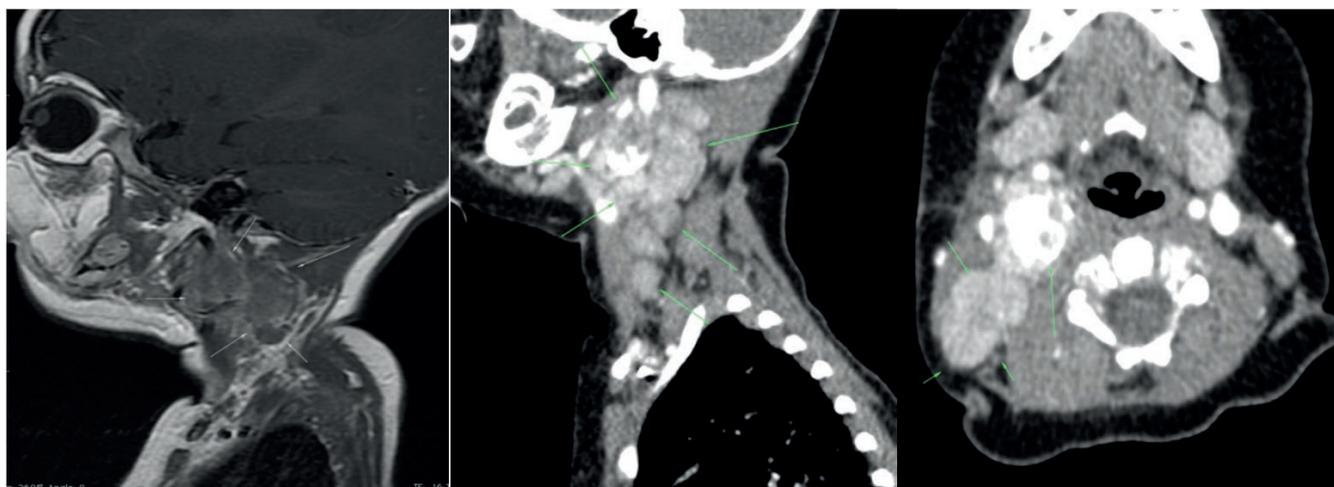


Рис. 1. МРТ и КТ области головы и шеи. Стрелками обозначена первичная опухоль

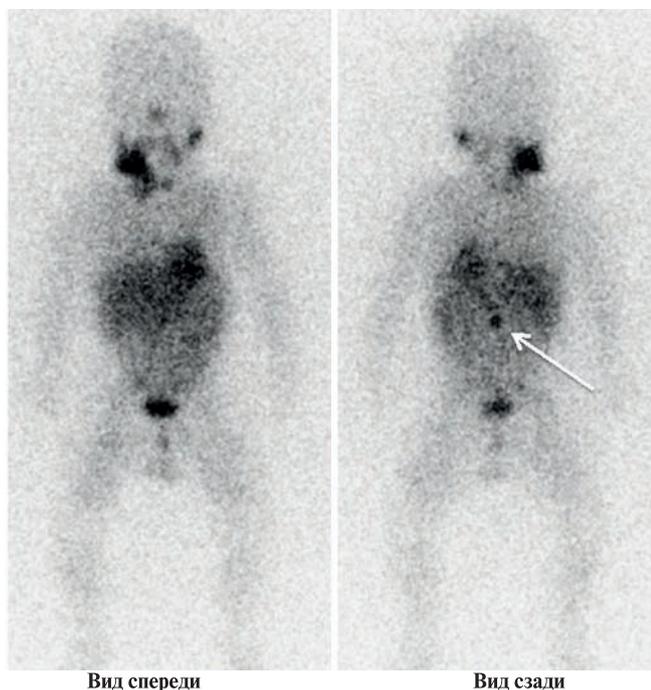


Рис. 2. Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Планарные изображения. Определяются очаги патологического накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в области шеи справа и в проекции тела позвонка L2 (указано стрелкой)

При проведении МРТ выявлены участки измененного МР-сигнала от костной ткани тел позвонков с накоплением контрастного препарата, с учетом анамнеза и данных сцинтиграфии они носили вторичный характер. Наиболее крупный участок в позвонке L2 размерами около  $1,7 \times 0,8 \times 1,0$  см (примерный объем участка около  $0,7 \text{ см}^3$ ), менее крупный в L1 округлой формы диаметром около 8 мм и 2 участка с менее четкими контурами (при введении контрастного препарата отмечается накопление, но без четкой границы) в позвонках Th7 и Th9 (рис. 3).



Рис. 3. МРТ позвоночника. Стрелками указаны патологические изменения в позвонках

Сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами, выполненная для исключения костных метастазов, не выявила изменений в указанных зонах (рис. 4).

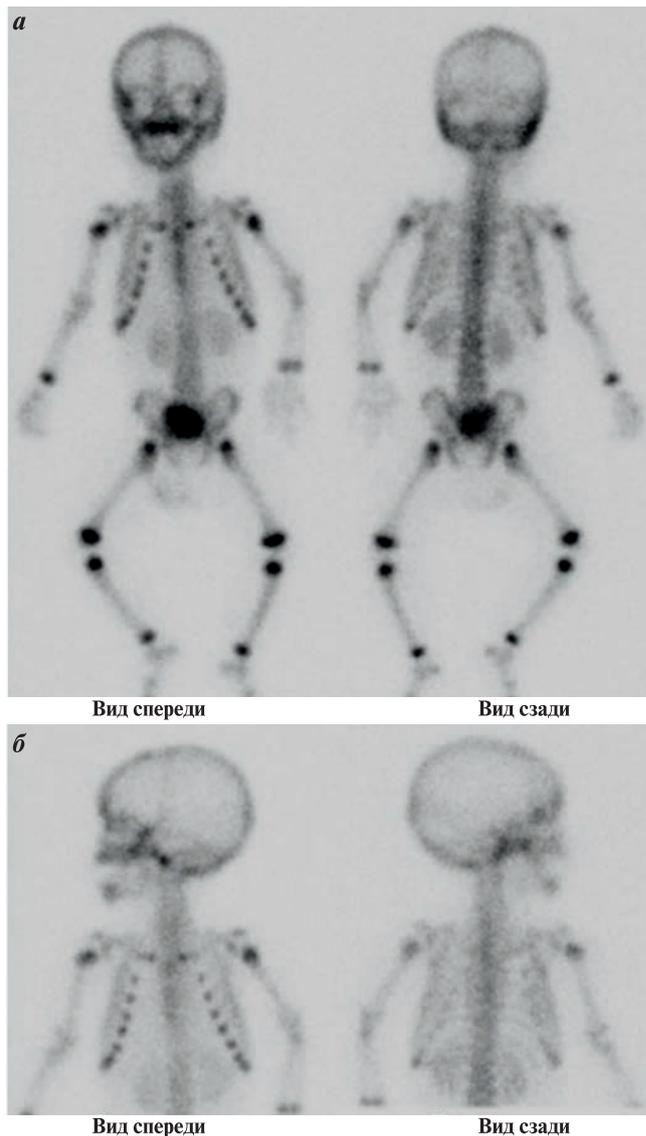


Рис. 4. Сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами. Планарные изображения в режиме все тело (а) и планарные прицельные изображения головы в боковых проекциях (б). На полученных планарных изображениях (а, б) визуализируется физиологическая (выраженная) фиксация РФП в зонах роста костей скелета. Очагов патологической гиперфиксации достоверно не выявлено

Таким образом, был установлен окончательный диагноз: низкодифференцированная НБ шеи справа, 4-я стадия по системе INSS (International Neuroblastoma Staging System – Международная система оценки стадии при НБ). Стадия трактовалась как 4-я за счет наличия очагового поражения костного мозга в позвонках, определяемого патологическим накоплением  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в данных областях. Учитывая возраст, стадию заболевания и данные цитогенетического исследования ткани опухоли, пациент был стратифицирован в группу промежуточного риска в рамках протокола Немецкой группы по лечению НБ NB-2004.

### Обсуждение

Для диагностики нейрогенных опухолей используются различные методы, которые могут быть разделены на 2 группы. Анатомические методы, включающие УЗИ, КТ, МРТ, и функциональные, основанные на метаболической активности опухоли (определение уровня онкомаркеров – нейронспецифической енолазы, ферритина, метаболитов катехоламинов мочи). Методы ядерной медицины, включающие скintiграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и скintiграфию костей скелета с бисфосфонатами, имеют большое значение и широко используются у пациентов с НБ для оценки распространения процесса и определения стадии опухолевого процесса.

Скintiграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ может быть отнесена ко 2-й группе методов обследования и в настоящий момент является высокочувствительным и специфичным методом диагностики нейрогенных опухолей. В 90–95 % случаев отмечается накопление РФП у пациентов с НБ как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах [3–6].

В течение последних 30 лет роль скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в оценке распространенности процесса у пациентов с НБ не изменилась. Она является важнейшим диагностическим исследованием [5] и, как продемонстрировано на примере описанного нами пациента, не может быть полноценно заменена другими методами. Ограниченная доступность данной методики в России приводит к тому, что у многих больных с предполагаемым благоприятным прогнозом заболевания скintiграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ не выполняется. Однако представленный случай убедительно свидетельствует о необходимости проведения всего комплекса обследований, рекомендованных пациентам с НБ, включая скintiграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, для правильной оценки распространенности процесса и окончательного определения стадии заболевания. В рамках существующих рекомендаций скintiграфия с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ должна быть выполнена до проведения хирургического этапа лечения [7]. Наличие любого отдаленного очага патологического накопления РФП должно рассматриваться как метастатическое поражение. Тем не менее при сомнительных результатах требуется дополнительное обследование (рентгенография, КТ, при отрицательных результатах – МРТ) и/или биопсия подозрительного на метастатическое поражение очага [7]. Остеоскintiграфия позволяет выявить участки костных метастазов, сопровождающиеся поражением кортикального слоя, однако она не может выявить очаговое поражение костного мозга, что является характерной особенностью НБ. Значение скintiграфии костей скелета с бисфосфонатами для стадирова-

ния у пациентов с НБ до сих пор находится в стадии обсуждения. В ряде работ было показано, что оба метода могут быть использованы для определения наличия или отсутствия костных метастазов, но чувствительность остеоскintiграфии с бисфосфонатами в диагностике костных метастазов составляет 70–78 %, а специфичность – 51 % [4, 8].

Разница в механизме накопления и физиологическом распределении  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и бисфосфонатов влияет на чувствительность 2 методов в выявлении костномозгового поражения. Так, в норме физиологическое накопление  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в костной ткани практически не превышает фоновое. В свою очередь, интенсивность накопления бисфосфонатов в костной ткани напрямую зависит от выраженности процессов ремоделирования в пораженном участке кости. Поэтому при наличии костномозгового поражения, но без вовлечения в процесс кортикального слоя кости процессы ремоделирования в данной области не будут превосходить таковые в нормальной кости, что и не приведет к разнице накопления РФП.

Еще одним фактором, влияющим на чувствительность скintiграфии с бисфосфонатами, является «пристрастие» метастатических очагов при НБ локализоваться в области зон роста костей скелета. При такой локализации возможность дифференциальной диагностики между метастатическим распространением и физиологическим (повышенным) накоплением в зонах роста костей скелета существенно затруднена.

Изолированные очаги свечения должны также подтверждаться другими методами (КТ/МРТ и/или биопсия) [7].

В описанном нами клиническом случае отсутствие изменений в области позвонков по данным остеоскintiграфии при наличии активной аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ расценивается как очаговое поражение костного мозга. Костномозговое поражение было подтверждено результатами МРТ, которая также должна рассматриваться как важная методика оценки  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ-позитивных очагов у пациентов с НБ, особенно у детей первого года жизни, у которых принципиальным является дифференциация костномозгового поражения и истинных костных метастазов [9].

### Заключение

Таким образом, описанный нами случай подчеркивает важность своевременного выполнения комплекса визуализационных методов исследования у пациентов с НБ, позволяющего четко оценить распространенность опухолевого процесса, что, в свою очередь, играет решающую роль в выборе тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411.
2. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–19. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Stage 4S neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):9–19. (In Russ.)].
3. Kushner B.H. Neuroblastoma: A disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;4:1172–88.
4. Rufini V., Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):341–50.
5. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata S. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243–57.
6. Mueller W.P., Coppentrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43:418–27.
7. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F. et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298–303.
8. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998;39:679–88.
9. De Bernardi B., Gerrard M., Boni L. et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1034–40.