

## Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Е.В. Феоктистова, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь,

Г.М. Муфтахова, С.Р. Талыпов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская shamanskaya.tatyana@gmail.com

4S стадия является уникальной и гетерогенной метастатической формой нейробластомы – наиболее частой экстракраниальной солидной опухоли детского возраста. Крайне важным является мультидисциплинарный подход к ведению данной группы пациентов, от момента постановки диагноза до выработки терапевтического плана и схемы динамического наблюдения.

**Ключевые слова:** нейробластома, дети, 4S стадия, сцинтиграфия с мета-иодобензилгуанидином, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88

### Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar,  
G.M. Muftakhova, S.R. Talyarov, S.R. Varfolomeeva

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;  
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

4S stage is unique and heterogeneous metastatic neuroblastoma – the most common extracranial solid tumor of childhood. Extremely important is the multidisciplinary approach to the management of this group of patients, from diagnosis to the development of a therapeutic plan and scheme of dynamic observation.

**Key words:** neuroblastoma, children, stage 4S, scintigraphy with meta-iodobenzylguanidine, ultrasound diagnostics, magnetic resonance imaging, chemotherapy

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет и самым частым видом злокачественного новообразования у детей первого года жизни [1]. Одной из особенностей НБ является выделение 2 вариантов метастатической формы заболевания, различающихся по молекулярно-генетическим характеристикам, распределению отдаленных метастазов, подходам к терапии и прогнозу [2]. 4S стадия НБ – уникальная метастатическая форма заболевания у детей первого года жизни, характеризующаяся наличием метастазов в печени, коже и костном мозге (не более 10 % от числа ядросодержащих клеток, при условии отсутствия выявления позитивных остеомедуллярных очагов при проведении сцинтиграфии с мета-иодобензилгуанидином (МИБГ)) [2, 3]. Частота выявления 4S стадии НБ варьирует от 18 до 27 % у пациентов первого года жизни [2], что указывает на необходимость проведения комплексного обследования больных НБ для исключения отдаленного метастазирования. Наиболее значимым с клинической точки

зрения является метастатическое поражение печени, которое выявляется у 76 % пациентов с 4S стадией НБ и может варьировать от единичных очагов до множественного или диффузного поражения паренхимы печени, в ряде случаев приводящего к летальному исходу [2, 4].

Следует отметить, что 4S стадия НБ характеризуется клинической и биологической гетерогенностью, что необходимо учитывать при выработке тактики ведения пациента.

Клиническая картина заболевания может быть достаточно вариабельной: от случайно выявленных метастазов в печени при проведении обследования у ребенка с удовлетворительным общим самочувствием до развития клиники абдоминального компартмент-синдрома на фоне массивной гепатомегалии, требующего принятия срочных терапевтических решений [5].

Клиническая гетерогенность включает характер расположения первичной опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами, а также различ-

ную степень выраженности отдаленных метастазов, в первую очередь в печени. Классическим вариантом 4S стадии НБ является локализация первичной опухоли в надпочечнике с множественными или диффузными метастазами в печени. Достаточно характерным является билатеральное поражение надпочечников [6]. Однако следует отметить, что топография первичной опухоли может быть различной и включать поражение забрюшинного пространства, заднего средостения, шеи и малого таза. Кроме того, у части пациентов отмечается не множественное, а очаговое поражение печени.

Биологическая гетерогенность 4S стадии НБ подчеркивается выявлением амплификации гена *MYCN* у части пациентов, при этом в подавляющем числе случаев данный независимый неблагоприятный прогностический маркер не определяется и опухоли характеризуются триплоидным набором хромосом и отсутствием сегментарных хромосомных аномалий, что обуславливает благоприятный прогноз и высокую частоту спонтанной регрессии [7]. Напротив, показано, что у пациентов при отсутствии амплификации гена *MYCN* наличие сегментарных хромосомных aberrаций обуславливает более агрессивное клиническое течение и худшие результаты лечения [8].

Как уже отмечалось выше, все пациенты с НБ должны быть обследованы для исключения отдаленных метастазов. На начальном этапе постановки диагноза при обследовании ребенка первого года жизни с подозрением на НБ значимое повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) уже может насторожить врача в отношении наличия отдаленных метастазов. Показано, что высокие значения НСЕ коррелируют с метастатическими формами НБ, при этом медиана уровня данного онкомаркера у пациентов с 4S стадией НБ составляет 50 нг/мл [9]. Исключение кожных метастазов требует тщательного осмотра кожных покровов ребенка. Выявление подкожных узелков синюшного цвета является характерным проявлением кожных метастазов заболевания. Миелограмма из 4 точек в настоящее время является стандартным методом исключения поражения костного мозга, при этом обязательным в случае выявления опухолевых клеток является подсчет их числа по отношению ко всем ядросодержащим клеткам. Корректная оценка процента опухолевых клеток по отношению к ядросодержащим клеткам костного мозга позволяет четко дифференцировать 4S (< 10 %) и 4-ю (> 10 %) стадии заболевания.

Выявление метастазов в печени требует как высокой квалификации врачей, проводящих визуализационные исследования, так и использования нескольких методов визуализации. Клинически в пользу метастатического поражения печени указывает выраженное увеличение последней при физикальном осмотре.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости позволяет уже на первом этапе заподозрить наличие метастатических очагов в печени. Кроме того, УЗИ имеет большое значение при уже установленном диагнозе в качестве наиболее часто используемого метода динамического наблюдения за больным, который не несет лучевой нагрузки и не требует седации ребенка.

При подозрении на метастатическое поражение печени у детей с нейрогенными опухолями забрюшинного пространства УЗИ печени желательно выполнять на оборудовании экспертного уровня с использованием линейных датчиков с частотой сканирования не менее 7 МГц. Конвексные датчики, даже предназначенные для работы в педиатрии с частотой не менее 5 МГц, не обладают достаточной разрешающей способностью для выявления диффузных мелкоочаговых поражений печени, характерных для 4S стадии, особенно у детей первых месяцев жизни с массой тела до 3–4 кг. На рис. 1 представлена ультразвуковая картина печени ребенка 2 недель жизни при осмотре с использованием конвексного датчика 5 МГц. При этом создается впечатление, что паренхима печени однородна, имеет среднюю эхогенность и неизмененную структуру. Однако при использовании линейного датчика с частотой 10 МГц у этого же пациента становится очевидным диффузное метастатическое поражение печени и хорошо визуализируются множественные округлые гипоэхогенные очаги с достаточно четкими контурами диаметром до 5 мм. Таким образом, представленное на рис. 2 изменение структуры печени является одним из нескольких возможных вариантов ее опухолевого поражения при 4S стадии НБ. На рис. 3 представлен еще один часто встречающийся образец метастатических очагов, имеющих вид гиперэхогенных округлых образований, изоваскулярных в неизмененной паренхиме, с нечеткими контурами и гипоэхогенным ободком по периферии, размерами до 10–15 мм. Множественные очаги при диффузном метастатическом поражении ведут к выраженной гепатомегалии и развитию абдоминального компартмент-синдрома. Подобного характера очаги могут быть и единичными, при этом располагаться субкапсулярно, деформируя наружный контур печени, как это показано на рис. 4. Кроме того, метастатическое поражение печени при 4S стадии может иметь вид гиперэхогенных однородных участков неправильной формы с четкими контурами, изоваскулярных паренхиме печени (рис. 5).

Тотальное мелкоочаговое метастатическое поражение печени 4S стадии, особенно при трудностях в обнаружении первичной опухоли, следует дифференцировать в первую очередь с изменениями печени при диффузной форме инфантильной гемангиомы. Решающую роль в установлении правильного диа-

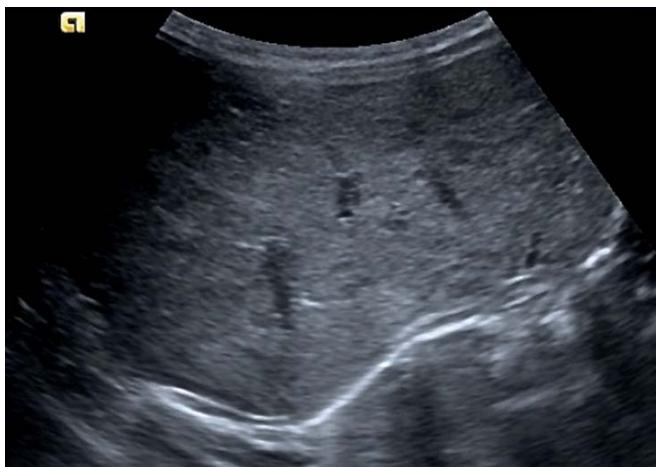


Рис. 1. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

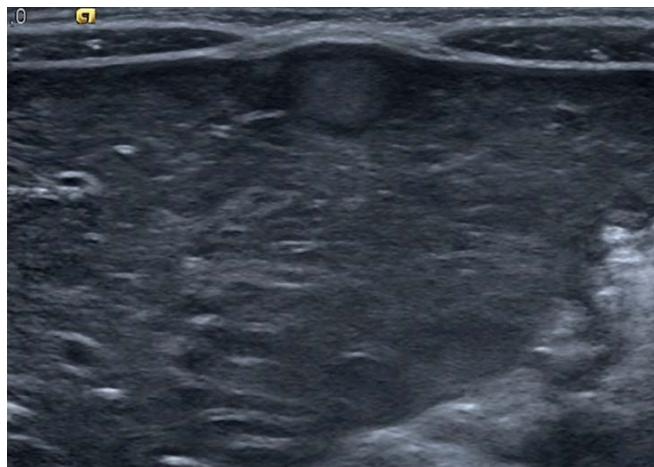


Рис. 4. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

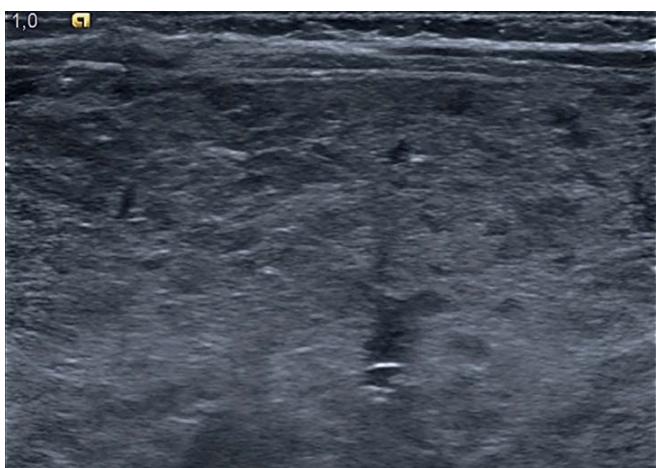


Рис. 2. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ



Рис. 5. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

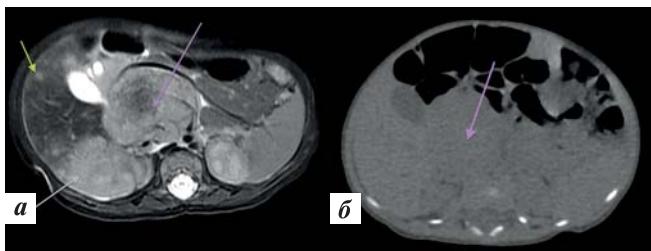


Рис. 3. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

гноза может иметь состояние висцеральных артерий и печеночных вен. При диффузной гемангиоме пе-

чи характерным является выраженное расширение чревного ствола, общей и собственной артерий печени, сужение брюшной аорты ниже уровня чревного ствола, относительное расширение и увеличение скорости кровотока в печеночных венах. Для 4S стадии с поражением печени совершенно нехарактерно увеличение артериального кровотока с расширением просвета артерий, печеночные вены и нижняя полая вена в печеночном сегменте сохраняют проходимость, но просвет их, как правило, сдавлен снаружи за счет гепатомегалии и повышения внутрибрюшного давления.

Следует особо подчеркнуть, что для 4S стадии НБ наиболее характерно диффузное поражение печени. При таком характере поражения печени результаты компьютерной томографии (КТ) могут носить ложноотрицательный характер [4] (рис. 6). Показано, что из всех визуализационных методов выявления метастатического поражения печени при НБ наиболее информативным является МРТ (рис. 7) [10].



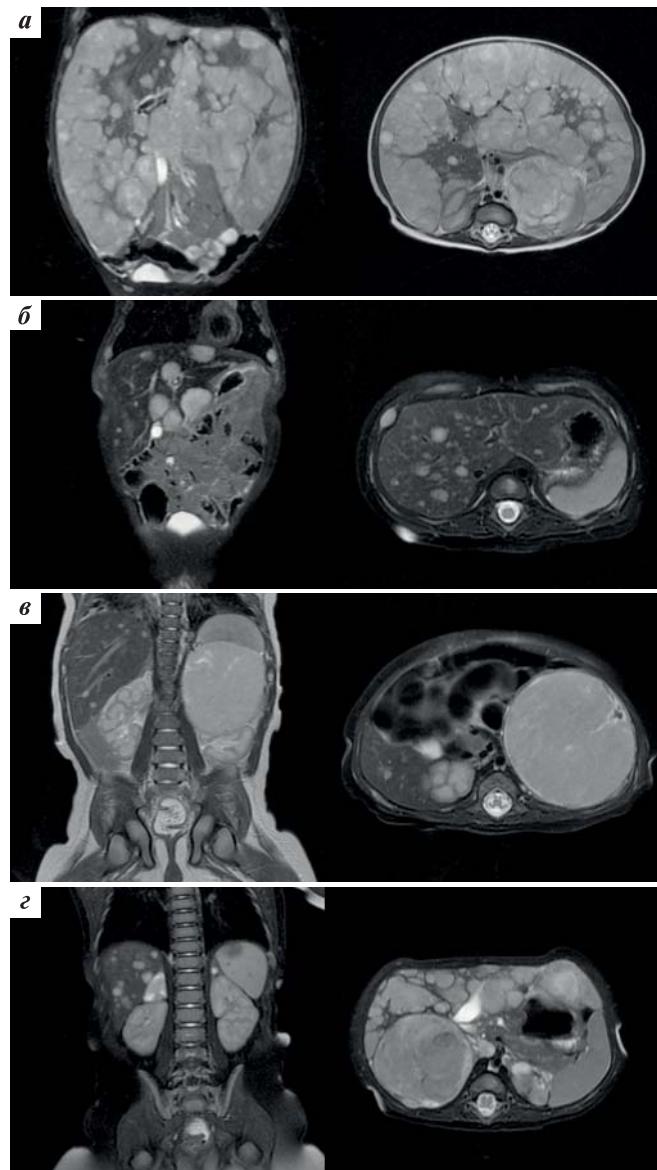
**Рис. 6.** Визуализация 4S стадии НБ с метастатическим поражением печени (КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ)). Область диффузно-инфильтративного метастатического поражения в S6 правой доле печени, НБ правого надпочечника (большие стрелки), мелкие очаги метастатического поражения в остальных сегментах печени. Гепатомегалия (а). Показательно отсутствие визуализации метастатического поражения при КТ (б)

При выполнении визуализационных методов исследования врач-рентгенолог должен описать первичную опухоль, ее топографию и взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами, а также указать в протоколе исследования факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDR), наличие которых важно для выработки тактики ведения пациента [11].

При выполнении визуализационных методов исследования врач-рентгенолог должен описать первичную опухоль, ее топографию и взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами, а также указать в протоколе исследования факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDR), наличие которых важно для выработки тактики ведения пациента [11].

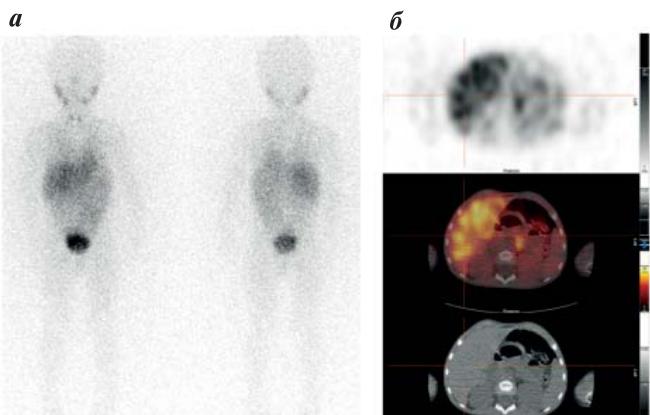
Сцинтиграфия с МИБГ обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью (больше 90 % и 98 % соответственно) в диагностике метастатического поражения при НБ и поэтому рекомендована для использования в протоколах ведения пациентов с данным видом опухоли [11–13]. Однако из-за физиологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в паренхиме печени (рис. 8), сцинтиграфия с МИБГ не всегда позволяет достоверно определить наличие метастазов в печени у пациентов с НБ.

Выраженное диффузное или хорошо визуализируемое очаговое накопление РФП в печени на полученных планарных сцинтиграммах свидетельствует о метастатическом поражении (рис. 9). Следует отметить, что выполнение протокола однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) далеко не всегда позволяет подтвердить или опровергнуть наличие метастазов. Обычно на изображениях, полученных при выполнении протокола ОФЭКТ, визуализируется неравномерное накопление МИБГ в печени с более выраженным накоплением в левой доле, что в большинстве случаев отражает физиологическое распределение РФП (см. рис. 8б).

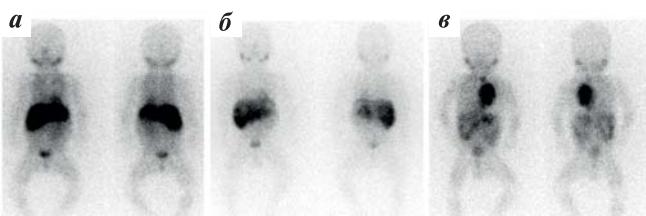


**Рис. 7.** МРТ в T2-взвешенных изображениях и в T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной и аксиальной проекциях у пациентов с НБ 4S стадии с метастатическим поражением печени: а – тотальное диффузное многоочаговое метастатическое поражение печени, вовлечены все сегменты, гепатомегалия, объем метастатического поражения печени превышает объем сохранившейся паренхимы, в проекции левого надпочечника располагается инициальная НБ; б – множественное очаговое метастатическое поражение печени (метастатические узлы различного размера), вовлечены все сегменты; в – немногочисленные очаги метастатического поражения в печени в S7 и S5 правой доле печени, в проекции левого надпочечника располагается инициальная НБ с четкими, ровными контурами, оттеняющая книзу левую почку; г – билатеральное поражение надпочечников и метастазы в печени

Таким образом, для диагностики метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с МИБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.



**Рис. 8. Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ: а – планарные сцинтиграммы, физиологическое распределение РФП (включая равномерное физиологическое накопление в печени); б – ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения (норма), физиологическое неравномерное накопление в печени на полученных томосцинтиграммах и ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях**



**Рис. 9. Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, планарные сцинтиграммы: а – выраженное диффузное накопление в печени соответствует метастатическому поражению; б, в – очаговое накопление в печени соответствует метастатическому поражению**

Таким образом, для диагностики метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с МИБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.

Тактика ведения больных с 4S стадией НБ зависит от возраста пациента, наличия/отсутствия неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*), а также от наличия и степени выраженности жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), которые могут быть обусловлены как гепатомегалией за счет метастатического поражения печени, так и компрессионным воздействием первичной опухоли.

Пациенты с 4S стадией НБ в возрасте первых месяцев жизни без ЖУС могут быть оставлены под динамическим наблюдением до достижения 3-месячного возраста. В возрасте 3 месяцев при условии сохранения опухоли требуется проведение морфологической верификации процесса с обязательным выполнением цитогенетического исследования.

Часть больных с 4S стадией НБ могут быть оставлены под динамическим наблюдением, учитывая феномен спонтанной регрессии опухоли, и в более стар-

шем возрасте при условии отсутствия амплификации гена *MYCN*. При этом в ряде случаев не требуется проведение хирургического вмешательства в объеме удаления первичной опухоли, поскольку отказ от операции не ухудшает прогноз в этой группе больных [14].

Пациенты с 4S стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* стратифицируются в группу высокого риска в рамках рекомендаций современных протоколов риск-адаптированной терапии НБ и требуют проведения интенсивной мультимодальной терапии, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [15].

Наличие ЖУС требует терапевтического воздействия независимо от возраста пациента, при этом вид и объем лечения зависят от степени выраженности гепатомегалии и соматического статуса больного и могут включать проведение полихимиотерапии, лучевой терапии, хирургического вмешательства (вплоть до выполнения трансплантации печени) [5, 16]. Более молодой возраст пациентов с 4S стадией (менее 4 недель на момент постановки диагноза) требует более взвешенного подхода, так как данная группа больных имеет худший прогноз за счет выраженной ЖУС (респираторной недостаточности и др.), обусловленных массивной гепатомегалией [17].

Следует отметить, что ЖУС у части пациентов могут быть обусловлены не гепатомегалией, а компрессионными воздействиями первичной опухоли, такими как компрессия мочеточника. В этом случае купирование ЖУС может быть достигнуто не только при проведении полихимиотерапии, но и путем выполнения хирургического вмешательства.

Тактика ведения пациентов с 4S стадией НБ определяется путем междисциплинарного обсуждения с участием детских онкологов, рентгенологов, детских хирургов и лучевых терапевтов. Однако, учитывая возрастной контингент больных, особенно когорту детей первых месяцев жизни, крайне важным является соблюдение сбалансированного подхода, направленного, с одной стороны, на купирование ЖУС, с другой, – на исключение необоснованных терапевтических опций, которые могут обладать выраженными отдаленными последствиями.

Динамическое наблюдение за пациентами с 4S стадией НБ строится на создании индивидуального плана и зависит от клинической картины заболевания, распространенности опухолевого процесса и объема проведенного лечения.

Таким образом, для пациентов со столь гетерогенной опухолью, как 4S стадия НБ, важную роль в улучшении результатов выживаемости играют создание мультидисциплинарной команды специалистов и выработка алгоритма обследования и ведения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411.
2. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: *Neuroblastoma*. Cheung N.-K., Cohn S., eds. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. Pp. 63–86.
3. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1466–77.
4. Nour-Eldin N.E., Abdelmonem O., Tawfik A.M. et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging* 2012;30(7):893–906.
5. 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.)].
6. Pagès P.M., Dufour C., Fasola S. et al. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):196–202.
7. Katzenstein H.M., Bowman L.C., Brodeur G.M. et al. Prognostic significance of age, *MYCN* oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2007–17.
8. Schleiermacher G., Michon J., Ribeiro A., et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with *MYCN*-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer* 2011;105(12):1940–8.
9. Massaron S., Seregni E., Luksch R. et al. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumour Biol* 1998;19(4):261–8.
10. Balassy C., Navarro O.M., Daneman A. Adrenal masses in children. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):711–27.
11. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata S. et al.; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011;261(1):243–57.
12. 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.
13. Mueller W.P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43(4):418–27.
14. Guglielmi M., De Bernardi B., Rizzo A. et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 1996;14(5):1537–44.
15. NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). [http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja\\_specialistov/protokoly\\_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index\\_rus.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html) [cited 2016 March 15].
16. Holsten T., Schuster T., Grabhorn E. et al. Liver transplantation as a potentially lifesaving measure in neuroblastoma stage 4S. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;1–7. [Epub ahead of print].
17. van Noesel M.M., Hählen K., Hakvoort-Cammel F.G., Egeler R.M. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 1997;80(5):834–43.