

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-125-131>

Атипичная презентация метастатических очагов у пациентов с 4S стадией нейробластомы группы наблюдения: описание клинического случая

Л.А. Смирнова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, Д.Г. Ахаладзе, М.В. Телешова, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Лилия Андреевна Смирнова Liliya.smirnova94@mail.ru

Для самой частой экстракраниальной солидной злокачественной опухоли детского возраста – нейробластомы (НБ) характерно наличие 2 метастатических форм (4 и 4S стадии). При 4S стадии отмечается метастазирование в печень, кожу и минимальное поражение костного мозга (КМ). Определенные редкие для НБ локализации метастазов (плевры, яички и др.) могут не ухудшать прогноз у детей первого года жизни при отсутствии выраженного метастатического поражения КМ и костей скелета. В статье представлено описание клинического случая забрюшинной НБ с атипичным метастазированием в плевру у ребенка первых месяцев жизни с благоприятным исходом при проведении минимального объема химиотерапии.

Ключевые слова: нейробластома, 4S стадия, дети, группа наблюдения, метастазы, компьютерная томография, сцинтиграфия с ¹²³I-метайодбензилгуанидином

Для цитирования: Смирнова Л.А., Качанов Д.Ю., Щербаков А.П., Ахаладзе Д.Г., Телешова М.В., Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. Атипичная презентация метастатических очагов у пациентов с 4S стадией нейробластомы группы наблюдения: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):125–31.

Atypical presentation of metastatic disease in patients with stage 4S neuroblastoma of the observation group: description of the clinical case

L.A. Smirnova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, D.G. Akhaladze, M.V. Teleshova, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya

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

The most common extracranial solid malignant tumor of childhood – neuroblastoma (NB) is characterized by the presence of two metastatic forms (stages 4 and 4S). Stage 4S is described to have metastatic spread to the liver, skin, and minimal bone marrow invasion. Certain rare localisations of NB metastases (pleura, testicles, and others) may not worsen the prognosis in children of the first year of life in the absence of severe bone marrow invasion and metastases to the skeletal bones. The article describes a clinical case of retroperitoneal NB with atypical metastasis to the pleura in a child of the first months of life with a favorable outcome with a minimum amount of chemotherapy.

Key words: neuroblastoma, children, stage 4S, observation group, metastases, computed tomography, scintigraphy with ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine

For citation: Smirnova L.A., Kachanov D.Yu., Shcherbakov A.P., Akhaladze D.G., Teleshova M.V., Likar Yu.N., Shamanskaya T.V. Atypical presentation of metastatic disease in patients with stage 4S neuroblastoma of the observation group: description of the clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):125–31.

Информация об авторах

Л.А. Смирнова: врач-ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Т.В. Шаманская: к.м.н., руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Information about the authors

L.A. Smirnova: Resident in the Specialty “Children’s Oncology” of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; http://orcid.org/0000-0002-3704-8783, SPIN-code: 9878-5540

A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0001-8129-0545

D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-1387-209X

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teleshova_m@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4042-0125

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; http://orcid.org/0000-0002-6158-2222

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3767-4477

Вклад авторов

Л.А. Смирнова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, литературное редактирование

А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь: предоставление данных визуализации и их описание

Д.Г. Ахаладзе: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая

М.В. Телешова: описание клинического случая

Authors' contributions

L.A. Smirnova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya: selection of publication topics, design of the article, analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing

A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar: submitting imaging data and the description

D.G. Akhaladze: surgical support of patients, clinical case description

M.V. Teleshova: clinical case description

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, развивающаяся в процессе эмбриогенеза из клеток нервного гребня [1]. НБ составляет около 7–8 % всех злокачественных новообразований в детской популяции. Пик заболеваемости НБ приходится на детей первого года жизни. Для НБ характерны 2 метастатические формы заболевания — стадии 4 и 4S, характеризующиеся различной локализацией метастазов, тактикой ведения пациентов и прогнозом.

Примерно у 80 % больных встречается метастазирование в костный мозг (КМ) и кости. Метастазирование в печень и кожу больше характерно для детей первого года жизни и 4S стадии. Метастатическое распространение в легкие, плевру и центральную нервную систему наблюдается крайне редко и выявляется у 5 % пациентов.

Для классической 4S стадии характерно метастазирование в печень, подкожно-жировую клетчатку и минимальное поражение КМ (при наличии не более 10 % опухолевых клеток от числа ядросодержащих клеток) [2].

В ряде случаев у детей первого года жизни возникают сложности в интерпретации локализации метастазов и определении стадии заболевания. При этом отмечено, что определенные локализации метастазов

у этой группы пациентов не ухудшают онкологический прогноз, в связи с чем больные могут получать менее интенсивную терапию.

В статье представлено описание клинического случая с атипичной локализацией метастазов при 4S стадии НБ.

Клинический случай

В возрасте 1 месяца при плановом проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) у девочки обнаружено образование в проекции правого надпочечника. При физикальном осмотре выявлены увеличение размеров живота в объеме, а также уплотнения в подошвенной области правой стопы.

По месту жительства амбулаторно было выполнено дообследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП и органов грудной клетки (ОГК), по данным которых в забрюшинном пространстве справа определялось массивное образование размерами 4,6 × 6,2 × 5,8 см (объемом до 86 см³), неоднородное по своей структуре за счет наличия гиперденсивных компонентов, вероятнее всего — кальцинатов, неравномерно накапливающее контрастный препарат, расположенное в проекции правого надпочечника, не выходящее за срединную линию живота. Также в проекции S2 правого легкого визуализировалось образование объемом до 0,5 см³. Уровни онкомаркеров сыворотки крови составили: ней-

ронспецифическая енолаза – 99 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), ферритин – 306 мкг/л (норма – 20–140 мкг/л), лактатдегидрогеназа – 333 Ед/л (норма < 451 Ед/л).

Пациентке амбулаторно была проведена сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ), по данным которой отмечалось активное накопление радиофармпрепарата (РФП) образованием забрюшинного пространства справа, что указывало на его нейрогенную природу. Патологического накопления РФП в других участках тела не выявлено (рис. 1).

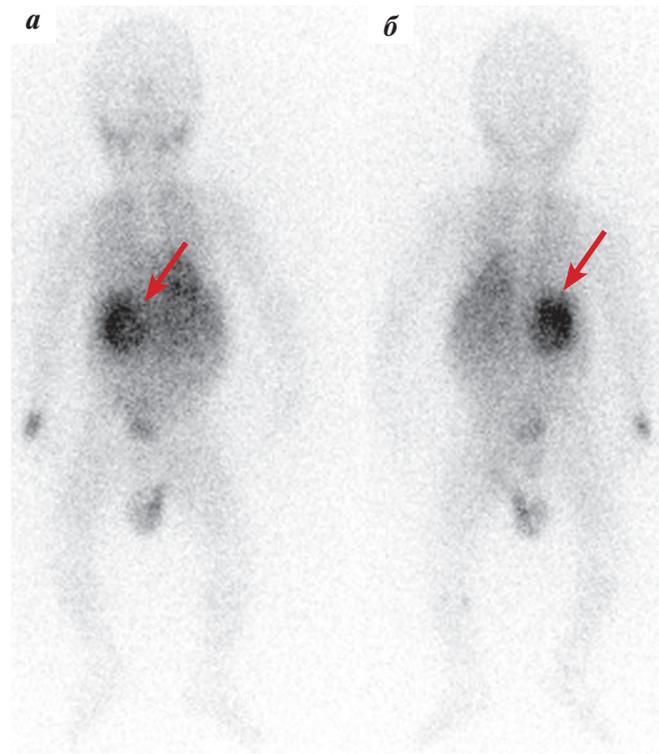


Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (инициальное исследование). Планные изображения. Определяется очаг патологического накопления ^{123}I -МЙБГ в области образования правого надпочечника (указан стрелками): а – вид спереди; б – вид сзади

Fig. 1. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG (initial study). Planar images. The focus of the pathological accumulation of ^{123}I -MIBG in the neoplasm of the right adrenal gland (indicated by arrows) is determined: а – front view; б – rear view

Для установления диагноза и тактики ведения ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

При поступлении общее состояние пациентки не было нарушено, при физикальном осмотре отмечался увеличенный в объеме живот и наличие подкожных уплотнений в подошвенной области правой стопы.

Проведен пересмотр МСКТ ОБП с оценкой факторов риска по данным визуализации (Image-Defined Risk Factors, IDRF), отмечалось образование, исходящее из правого надпочечника, при этом выявлены следующие IDRF: инфильтрация ворот печени, вовлечение брюшного отдела аорты более чем на 50 %, инвазия в правую почечную ножку (рис. 2а). Также по данным МСКТ ОГК в проекции S2 правого легкого определялось образование размерами 1,1 × 0,7 × 1,3 см (объем – 0,5 см³), расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат (рис. 3а).

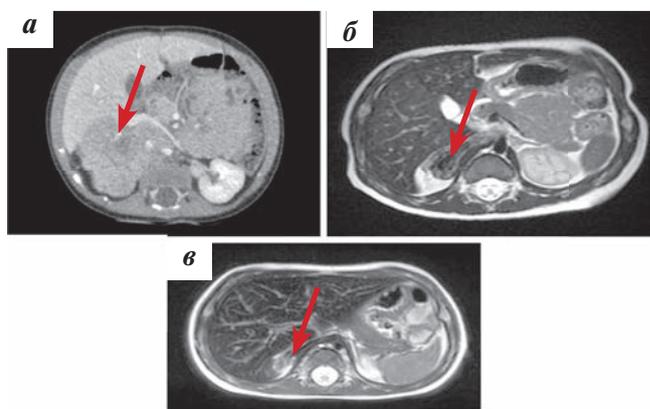


Рис. 2. Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии ОБП с контрастным усилением: а (инициальное исследование, КТ) – в правом надпочечнике определяется массивное, неоднородное по своей структуре за счет многочисленных кальцинатов образование (объем – 86 см³), представленное конгломератом опухолевой массы и патологически измененными лимфатическими узлами (ЛУ) с четкими, ровными контурами, активно накапливающее РФП; б (МРТ) – сокращение образования на 53 % (объем – 40,5 см³) после 2 курсов ПХТ; в (МРТ) – после 3 мес наблюдения выявлено сокращение образования на 89 % (объем – 9,5 см³) от инициального исследования

Fig. 2. Computer (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) tomography of OBP with contrast enhancement: а (initial study, CT) – in the right adrenal gland, a massive, heterogeneous structure due to numerous calcifications is determined (volume – 86 cm³), presented a conglomerate of tumor mass and pathologically altered lymph nodes with clear, even contours, actively accumulating a radiopharmaceutical; б (MRI) – reduction of neoplasm by 53 % (volume – 40.5 cm³) after 2 courses of chemotherapy; в (MRI) – after 3 months of follow-up, a 89 % reduction in neoplasm was revealed (volume – 9.5 cm³) from the initial study

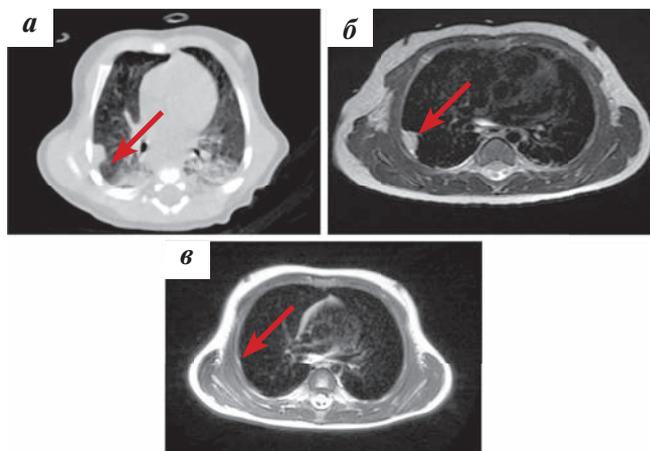


Рис. 3. МСКТ и МРТ ОГК с контрастным усилением (стрелкой обозначен метастатический очаг): а (инициальное исследование, КТ) – в проекции S2 правого легкого определяется образование размерами 1,1 × 0,7 × 1,3 см (объем – 0,5 см³), расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат; б (МРТ после 2 курсов ПХТ) – на уровне 4–5-го ребер по костальной плевре отмечается образование округлой формы, лежащее на плевре, без динамики от предыдущего исследования; в (МРТ после 3 мес наблюдения) – сокращение образования на 97 % (объем – 0,03 см³) от инициального исследования

Fig. 3. MSCT and MRI of the chest organs with contrast enhancement (the arrow indicates the metastatic focus): а (initial study, CT) – in the projection S2 of the right lung, the formation is determined by the dimensions 1.1 × 0.7 × 1.3 cm (volume – 0.5 cm³), located subpleurally, with clear even contours, accumulating a contrast preparation; б (MRI after 2 courses of chemotherapy) – at the level of the 4–5th ribs along the costal pleura, a neoplasm of a round shape lying on the pleura is noted, without dynamics from the previous study; в (MRI after 3 months of observation) – a reduction in neoplasm by 97 % (volume – 0.03 cm³) from the initial study

В целях определения органопринадлежности очага в проекции правого легкого было выполнено УЗИ плевральной полости, по данным которого определялся мягкотканый очаг размерами 15 × 8 мм, расположенный на поверхности S2 правого легкого.

Пациентка была обсуждена с участием врачей-детских онкологов и рентгенологов, сделан вывод о том, что метастатический очаг локализуется в плевре.

Учитывая высокие хирургические риски в случае попытки радикального удаления образования, ввиду множественных факторов риска по данным визуализации (IDRF F1, F3, F4), ребенку было проведено оперативное вмешательство в объеме биопсии опухоли правого надпочечника и удаления мягкотканного образования подошвенной области правой стопы. Гистологическое исследование выполнено в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, по данным которого в ткани опухоли надпочечника и мягкотканного компонента стопы справа выявлена низкодифференцированная НБ с низким индексом митоза-кариорексиса. Таким образом, гистологически подтверждено метастатическое поражение кожи.

Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* не показало наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, таких как амплификация гена MYCN, делеция 1p и делеция 11q.

По результатам костномозговой пункции данных за поражение КМ не выявлено.

Таким образом, на основании полученных данных обследования ребенку был поставлен окончательный диагноз: НБ правого надпочечника, 4S стадия по Международной системе оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), MS стадия по Международной системе стадирования при НБ, основанной на анализе факторов риска при визуализации (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS) (метастатическое поражение плевры, кожи). Ребенок стратифицирован в группу наблюдения в рамках модифицированного протокола NB-2004, принимая во внимание благоприятный молекулярно-генетический профиль опухоли и отсутствие амплификации гена MYCN.

Учитывая большие размеры, компрессионное воздействие опухоли на окружающие органы, данное состояние расценено как жизнеугрожающее (ЖУС). В целях купирования ЖУС принято решение о проведении специфической терапии по схеме N4 модифицированного протокола NB-2004 в рамках группы наблюдения (винкристин, доксорубин, циклофосфамид).

По результатам КТ после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ) отмечена положительная динамика в виде сокращения опухоли на 53 %, образование плевры справа значительно не уменьшилось.

Было решено продолжить проведение ПХТ по прежней схеме (курс N4). По данным контрольного обследования в объеме МРТ ОБП и ОГК после 2-го курса N4 отмечалась положительная динамика в виде сокращения размеров опухоли правого надпочечника (см. рис. 2б).

Однако, учитывая отсутствие динамики со стороны очага в плевральной полости, в целях определения дальнейшей тактики ведения пациентки была обсуждена в рамках заочной консультации с соруководителями Немецкой группы по изучению НБ профессором Т. Simon и В. Hero (Университетская клиника, Кельн, Германия). Данное состояние расценено как 4S стадия с атипичным метастазированием, было рекомендовано оставить больную под тщательным динамическим наблюдением.

Поскольку, несмотря на значительное сокращение размеров опухоли правого надпочечника, сохранились факторы риска по данным визуализации, включая вовлечение магистральных сосудов, от оперативного вмешательства на первичном очаге решено воздержаться со строгим соблюдением сроков предписанных контрольных визуализационных исследований.

По данным контрольной МРТ ОБП и ОГК через 3 мес динамического наблюдения отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли правого надпочечника на 89 % и уменьшения образования в плевре справа на 97 % (см. рис. 3в).

Таким образом, учитывая положительную динамику, продолжено динамическое наблюдение в рамках рекомендации модифицированного протокола NB-2004.

В настоящий момент длительность наблюдения составляет 12 мес.

Обсуждение

В отличие от других видов эмбриональных опухолей у детей, при которых наличие отдаленных метастазов ассоциировано с плохим прогнозом [3], при НБ существует уникальная метастатическая форма заболевания – 4S стадия, для которой характерен благоприятный прогноз [4]. Данная диссеминированная форма НБ (4S/MS стадии) характерна только для детей раннего возраста (< 12 месяцев по критериям INSS и < 18 месяцев – по INRGSS) [5].

В начале XX века были описаны 2 типа диссеминированной НБ, характеризующиеся различным биологическим поведением: «синдром Пеппера» (1901 г.), для которого типичным было массивное метастатическое поражение печени, что, в свою очередь, клинически приводило к выраженной гепатомегалии [6], и «тип Хатчинсона» (1907 г.), характеризующийся метастатическим поражением костей [7]. Особенность «синдрома Пеппера» заключалась в частой регрессии опухоли без какого-либо лечения или после проведения минимальной цитотоксической терапии. В 1970-х годах А. Эванс была разработана система стадирования для НБ и «синдром Пеппера», включающий наличие локализованной первичной опухоли и метастазы, ограниченные КМ, печенью и кожей, стал определяться как 4S стадия. Все остальные метастатические формы НБ были отнесены к 4-й стадии [8, 9].

В последующем критерии установления 4S стадии были расширены и, согласно INSS, включают возраст пациента (0–12 месяцев), наличие локализованной

первичной опухоли (соответствующей критериям 1-й и 2-й стадии по INSS), не пересекающей срединную линию тела, с метастазами, ограниченными печенью, кожей и КМ (при наличии не более 10 % опухолевых клеток от числа ядросодержащих клеток и отсутствии поражения костей и КМ по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ) [10].

Следует отметить, что в настоящее время в рамках новой системы оценки распространенности процесса при НБ INRGSS, основанной на анализе факторов риска по данным визуализации, выделена MS стадия заболевания [5]. Она в целом соответствует 4S стадии за исключением 2 важных дополнений: возрастной порог повышен до 18 месяцев, первичная опухоль может пересекать среднюю линию и характеризоваться местно-инвазивным ростом.

Тактикой ведения пациентов с 4S/MS (в дальнейшем в тексте статьи будет обозначаться 4S) стадиями без амплификации гена *MYCN* является динамическое наблюдение при отсутствии ЖУС, обусловленных основным заболеванием. Данный подход к таким больным обусловлен способностью опухоли при 4S стадии к спонтанной регрессии, что ассоциировано с благоприятным прогнозом.

Пациенты с 4-й стадией НБ могут быть отнесены в зависимости от возраста на момент постановки диагноза и статуса гена *MYCN* к группе промежуточного или высокого риска. В отличие от 4S, для 4-й стадии НБ характерно поражение костных структур, КМ (более 10 % от числа ядросодержащих клеток), отдаленных ЛУ, центральной нервной системы, легких и других органов. Однако, несмотря на четкие критерии, разделяющие 4S и 4-ю стадии, в клинической практике детского онколога возникают трудности при определении стадии у младенцев с метастатической НБ.

Выбор тактики ведения пациента требует полного обследования для определения степени распространенности процесса, а также оценки стадии заболевания. Методы визуализации, используемые для диагностики НБ, включают УЗИ, КТ и МРТ. В настоящий момент высокочувствительным и специфичным методом диагностики НБ является сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Наличие любого отдаленного очага патологического накопления РФП должно рассматриваться как метастатическое поражение. Проведение данного метода обследования является обязательным для правильной оценки распространенности процесса.

В описанном выше клиническом случае при анализе КТ ОГК в проекции S2 правого легкого определялось достаточно массивное образование, расположенное субплеврально, с четкими ровными контурами, накапливающее контрастный препарат (см. рис. 2). Однако описание локализации образования (в паренхиме легкого/в плевральной полости) вызвало затруднения. Только благодаря комплексному подходу к обследованию, проведению УЗИ плевральных полостей и МРТ ОГК удалось определить органопринадлежность очага (плевры).

Локализация метастазов при НБ может быть разнообразной. При НБ чаще всего характерно метастазирование в печень, КМ, кости, орбиту, кожу и отдаленные ЛУ. Реже встречается внутрочерепное поражение [9]. Метастазы также могут быть обнаружены в плевральной полости, легких, а также в мышцах, яичке, паратестикулярных тканях и интраокулярно [9, 11, 12]. Такое распространение метастазов считается атипичным для НБ и наблюдается крайне редко, составляя порядка 5 % всех пациентов [9]. Метастатическое распространение в легкие более характерно для других злокачественных опухолей детского возраста. Так, при нефробластоме метастатическое поражение легких встречается более чем в 50 % случаев, при остеосаркоме – в 75 %, при саркоме Юинга – в 70–80 % наблюдений от числа пациентов с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза [13–15].

Немецкой группой (T. Simon et al.) была опубликована статья [11], в которой проанализированы данные 317 пациентов с НБ, проведено сравнение распространения метастатических участков в зависимости от стадии НБ (4S либо 4-я) и прогноза. Чаще всего метастазы в печени встречались у детей с 4S стадией (80 %), а поражение КМ чаще наблюдалось у больных с 4-й стадией (81 %). Удельный вес пациентов с атипичными метастазами при 4S и 4-й стадиях составил 9 % и 3 % соответственно. Метастазы в костях скелета, отдаленных ЛУ и внутрочерепное метастазирование наблюдались только у детей с 4-й стадией и составили 66 %, 18 % и 17 % соответственно.

В данном исследовании атипичная локализация метастазов была обнаружена у пациентов с 4-й стадией в основном в сочетании с обширным метастатическим распространением с инфильтрацией КМ более 10 % и/или метастазами в кости.

По мнению экспертов немецкой группы, атипичные метастазы у пациентов с 4-й стадией являлись признаком высокой опухолевой нагрузки, тогда как атипичные метастазы у пациентов с 4S стадией, как и у описанной нами пациентки, представляли собой лишь дополнительную локализацию опухоли.

Также данной группой ученых была опубликована еще одна научная работа [11], в которой описана группа пациентов с метастазированием в яички и мошонку при НБ (проанализировано 15 случаев). Согласно критериям INSS [10], все эти дети должны были стратифицироваться в 4-ю стадию, однако 4 больным, учитывая инфильтрацию КМ менее 10 % и отсутствие других отдаленных метастазов, была поставлена 4S стадия. Был сделан вывод о том, что само по себе данное метастазирование не влияло на исход заболевания. Ранний возраст на момент постановки диагноза способствовал лучшему прогнозу у этих пациентов. Прогноз закономерно оказался более благоприятным для детей раннего возраста (до 12 месяцев) в отличие от детей старшего года.

Проанализировав группу пациентов с НБ с метастатическим поражением, включающим атипичное метастазирование, было показано, что значимым фактором для стратификации пациентов между 4S и 4-й стадиями является степень инфильтрации КМ. Пациенты, не имеющие метастатического поражения КМ или имеющие его минимальную инфильтрацию (менее 10 %), имели хороший прогноз, тогда как больные с массивной инфильтрацией КМ (более 10 %) характеризовались неблагоприятным прогнозом [9].

Таким образом, T. Simon et al. (2000 г.) показали, что у детей первого года жизни с 4-й и 4S стадиями степень инфильтрации КМ имела статистически значимое влияние на прогноз, однако атипичные зоны метастазирования (плевра, яички и др.) не влияли на отдаленные результаты [9]. Некоторые локализации метастатических очагов у детей первого года жизни, не укладывавшись в классические критерии 4S стадии, могут не требовать интенсификации терапии и при этом возможно достижение удовлетворительных показателей выживаемости. В частности, описана возможность спонтанной регрессии у пациентов первого года жизни с метастазами в мышцы [12].

По мнению зарубежных экспертов, больные, имеющие атипичные метастазы, но проявляющие черты, характерные для 4S стадии, при условии благоприятного молекулярно-генетического профиля опухоли не всегда должны стратифицироваться в 4-ю стадию и получать интенсивную ПХТ. В международной литературе обсуждается вопрос о пересмотре критериев стадии 4S (расширение этих критериев с выделением

«атипичной формы» НБ 4S стадии) с необходимостью анализа на большем числе пациентов [9].

Выводы

Таким образом, наличие атипично локализованных метастазов у пациентов первого года жизни при отсутствии МЙБГ-положительных очагов в КМ и костях не во всех случаях ухудшает прогноз заболевания.

В настоящее время необходим пересмотр критериев 4S стадии НБ с выделением ее «атипичной формы».

Выявление атипичных метастазов требует обязательного референса визуализации и коллегиального мультидисциплинарного обсуждения на уровне национальных центров для принятия решения о тактике ведения данных больных.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность соруководителям Немецкой группы по изучению НБ и сотрудникам Университетской клиники г. Кельна (Германия) профессору T. Simon и доктору B. Hero за многолетнее плодотворное сотрудничество и консультативную помощь, направленную на выбор тактики ведения пациентки, описанной в статье.

Thanks

The authors express their deep gratitude to the co-heads of the German neuroblastoma research group and the staff of the University clinic of Cologne (Germany), Professor T. Simon and Dr. B. Hero for their long-term fruitful cooperation and advice aimed at choosing the management tactics described in the article of the patient.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Феоктистова Е.В., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Муфтахова Г.М., Талыпов С.Р., Варфоломеева С.Р. Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(1):83–8. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Feoktistova E.V., Tereshchenko G.V., Likar Yu.N., Muftakhova G.M., Talypov S.R., Varfolomeeva S.R. Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):83–8. (In Russ.)].
2. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry R.P., Bernardi B.D., Evans A. E., Favrot M.C., Hedborg F., Kaneko M., Kemshead J., Lampert F., Lee R.J., Look A.T., Pearson A.D., Philip T., Roald B., Sawada T., Seeger R.C., Tsuchida Y., Voute P.A. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
3. Pritchard J., Hickman J.A. Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? Lancet 1994;344(8926):869–70. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92834-7.
4. van Noesel M.M., Hähnen 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. PMID: 9307181.
5. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
6. Pepper W.A. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. Am J Med Sci 1901;121(3):287.
7. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J., Yamashiro D.J., Cowles R.A. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison. Pediatr Radiol 2009;39(2):155–60. doi: 10.1007/s00247-008-1062-z.
8. 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. Neuroblastoma stage 4S. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(2):9–19. (In Russ.)].
9. Hero B., Simon T., Horz S., Berthold F. Metastatic neuroblastoma in infancy: What does the pattern of metastases contribute to prognosis? Med Pediatr Oncol 2000;35:683–7. doi: 10.1002/1096-911x(20001201)35:6<683::aid-mpo43>3.0.co;2-f.
10. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klin Pädiatr 2017;229(3):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
11. Simon T., Hero B., Berthold F. Testicular and paratesticular involvement by metastatic neuroblastoma. Cancer 2000;88(11):2636–41. doi: 10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2636::AID-CNCR28>3.0.CO;2-K.
12. Moser O., Scheurlen W., Leipold A., Dilloo D., Hero B. Muscle involvement in neuroblastoma with spontaneous regression. Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. 13–16 May 2014. Cologne, Germany. Abstr. POC024. Pp. 237–238.
13. Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., LaQuaglia M. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J Clin Oncol 1993;11(3):449–53. doi: 10.1200/jco.1993.11.3.449.
14. Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г., Литвинов Д.В., Ускова Н.Г., Тихонова М.В., Грачев Н.С., Карачунский А.И. Метастатическое поражение легких при остеосаркоме. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(4):127–35. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135. [Zhilkin I.V., Akhaladze D.G., Litvinov D.V., Uskova N.G., Tikhonova M.V., Grachev N.S., Karachunskiy A.I. Metastatic lung disease in osteosarcoma. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(4):127–35. (In Russ.)].
15. Bosma S.E., Rueten-Budde A.J., Lancia C., Ranft A., Dirksen U., Krol A.D., Gelderblom H., van de Sande M., Dijkstra P., Fiocco M. Individual risk evaluation for local recurrence and distant metastasis in Ewing sarcoma: A multistate model for Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2019;66(11):e27943. doi: 10.1002/pbc.27943.

Статья поступила в редакцию: 23.04.2020. Принята в печать: 27.05.2020.
 Article was received by the editorial staff: 23.04.2020. Accepted for publication: 27.05.2020.