

Синхронные первично-множественные опухоли (нейробластома и аденома паращитовидной железы) у ребенка: клинический случай и обзор литературы*

С.В. Иванова^{1,2}, С.А. Кулева^{1,2}, Е.А. Михайлова¹, Е.М. Сенчуров¹,
Р.И. Хабарова¹, К.М. Борокшинова¹, С.А. Тятков¹, В.В. Гридасов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Светлана Вячеславовна Иванова Tabalinadoc@yandex.ru

В статье представлен клинический случай синхронного развития первично-множественных опухолей (нейробластома левого надпочечника и аденома правой нижней паращитовидной железы) у ребенка 11 лет.

В литературе описаны несколько примеров первично-множественных опухолей, одной из которых была нейрогенная, потребовавших индивидуального подхода в лечении. Обсуждается связь возникновения полинеоплазий с генетическими мутациями.

Ключевые слова: дети, первично-множественные опухоли, нейробластома, паращитовидная железа, аденома, гиперпаратиреоз

Для цитирования: Иванова С.В., Кулева С.А., Михайлова Е.А., Сенчуров Е.М., Хабарова Р.И., Борокшинова К.М., Тятков С.А., Гридасов В.В. Синхронные первично-множественные опухоли у ребенка: клинический случай и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):93–8.

Synchronous multiple primary tumors (neuroblastoma and parathyroid adenoma) in a child: case report and literature review*

S.V. Ivanova^{1,2}, S.A. Kuleva^{1,2}, E.A. Mikhailova¹, E.M. Senchurov¹,
R.I. Khabarova¹, K.M. Borokshinova¹, S.A. Tyatkov¹, V.V. Gridasov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

The article presents a clinical case of simultaneous multiple primary tumors (the left adrenal neuroblastoma and the right lower parathyroid adenoma) in the child 11 years old.

The literature describes several cases of primarily multiple tumors, one of which was neurogenic, requiring an individual approach to treatment. The relationship between the occurrence of polyneoplasia and genetic mutations is discussed.

Key words: children, primary multiple tumors, neuroblastoma, parathyroid gland, adenoma, hyperparathyroidism

For citation: Ivanova S.V., Kuleva S.A., Mikhailova E.A., Senchurov E.M., Khabarova R.I., Borokshinova K.M., Tyatkov S.A., Gridasov V.V. Synchronous multiple primary tumors (neuroblastoma and parathyroid adenoma) in a child: case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):93–8.

Информация об авторах

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Е.А. Михайлова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

Е.М. Сенчуров: врач-детский хирург, онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Р.И. Хабарова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

* Данная статья была оценена 4 рецензентами, вызвала обширную дискуссию, в итоге которой 3 рецензента высказались за ее публикацию, 1 – против. Приглашаем всех наших читателей присоединиться к обсуждению.

* This article was evaluated by 4 reviewers, caused an extensive discussion, as a result of which 3 reviewers spoke in favor of its publication, 1 – against. We invite all our readers to join the discussion.

К.М. Борокшинова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

С.А. Тятков: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-код: 2925-2746

В.В. Гридасов: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: Mdgridasov@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>

Information about the authors

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

R.I. Khabarova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

K.M. Borokshinova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

S.A. Tyatkov: Radiologist of Radiology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-code: 2925-2746

V.V. Gridasov: Radiologist of Radiology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Mdgridasov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>

Вклад авторов

С.В. Иванова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, дополнение текста рукописи

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи, дополнение текста рукописи

Е.А. Михайлова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

Е.М. Сенчуров: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи

Р.И. Хабарова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

С.А. Тятков, В.В. Гридасов: подготовка визуализации

Authors' contributions

S.V. Ivanova: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, adding the article text

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific edition of the article, adding the article text

E.A. Mikhailova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization

E.M. Senchurov: management of the patient, review of publications on the topic of the article

R.I. Khabarova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization

K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article, composing a resume

S.A. Tyatkov, V.V. Gridasov: preparing the visualization

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

Первично-множественные опухоли (ПМО) — одна из сложных, интересных и наименее изученных тем в современной онкологии. В Российской Федерации в 2018 г. были впервые выявлены около 50 тыс. первично-множественных полинеоплазий у взрослых (37,4 на 100 000 населения), что составило 8,8 % всех злокачественных новообразований [1]. Статистических сведений о частоте возникновения ПМО в детской популяции в настоящее время нет. К сожалению, этой проблеме посвящены лишь описания редких наблюдений [2–6]. На сегодняшний день дискуссионными остаются вопросы диагностики, выбора лечебной тактики и профилактики ПМО в детском возрасте [7, 8].

Мы представляем клинический случай синхронного развития нейробластомы (НБ) 4-й стадии и аденомы парашитовидной железы (ПЩЖ) у ребенка 11 лет, потребовавший индивидуального подхода к диагностике и лечению каждой опухоли.

Клинический случай

Пациент А., 11 лет, поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в июле 2018 г. с жалобами на выраженную слабость, раздражительность, капризность, боли в горле, грудной клетке, шейном, поясничном отделах позвоночника, левом тазобедренном суставе, боль в животе без четкой локализации.

Из анамнеза стало известно, что боль в грудной клетке и животе беспокоила ребенка с начала мая 2018 г.

Интенсивность абдоминального болевого синдрома нарастала, став причиной ошибочной диагностики острого аппендицита и аппендэктомии, выполненной по месту жительства в середине мая 2018 г. По результатам морфологического исследования аппендикс оказался обычного строения, без воспалительных изменений. В послеоперационном периоде жалобы на боль сохранялись, постепенно присоединились болезненность и ограничение движений в шейном, поясничном отделах позвоночника, в левом тазобедренном суставе. При обследовании по месту жительства в июне 2018 г. по данным компьютерной томографии (КТ) было выявлено объемное образование в проекции левого надпочечника.

При поступлении в клинику Центра обращали на себя внимание увеличение размеров живота за счет пальпируемого образования, выполнявшего весь левый фланк, увеличенные шейно-надключичные лимфатические узлы (ЛУ) слева. При оценке лабораторных показателей было зафиксировано повышение концентрации нейронспецифической енолазы до 120 нг/мл (норма — от 0 до 16,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы до 739 Ед/л (норма — 125–220 Ед/л), кальция до 3,5 ммоль/л (норма — 2,2–2,7 ммоль/л). Результаты визуализации (КТ, ультразвуковое исследование) выявили образование в проекции левого надпочечника, представляющее собой конгломерат опухолевой ткани без кальцинатов с четкими неровными контурами размерами 52 × 45 × 50 мм, конгломерат увеличенных забрюшинных ЛУ размерами до 57 × 38 мм (рис. 1), шейно-надключичных ЛУ слева размерами до 35 × 25 мм.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением на момент первичной диагностики: в области левого надпочечника визуализируется образование неоднородной структуры без кальцинатов размерами 52 × 45 × 50 мм

Fig. 1. Chest and abdomen CT scan: heterogeneous left adrenal tumor without calcifications. Sizes of the tumor were 52 × 45 × 50 mm

При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и диффузионно-взвешенной МРТ всего тела было зафиксировано

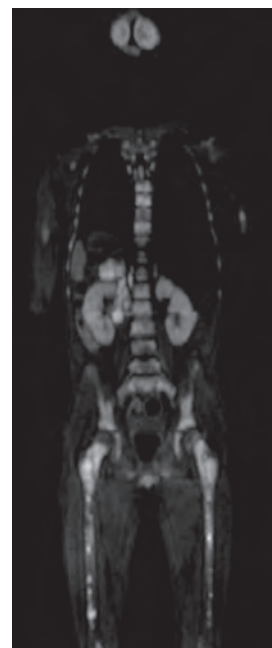


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела. Представлены множественные очаговые изменения видимых костных структур (в телах позвонков всех отделов, костях таза, проксимальных отделах диафизов бедренных костей), размеры которых составляли от 2 до 5 мм; тотально поражены тела Th3, Th4, Th8, Th10; размеры очага в шейке левого бедра не менее 25 × 30 мм

Fig. 2. Whole-body diffusion-weighted MRI. The figure shows multiple focal lesions in the vertebral bodies of all departments, pelvis, and the diaphysis of the femur, sizes from 2 mm to 5 mm; the bodies Th3, Th4, Th8, Th10 are totally affected; the size of the lesion in cervical hip is not less than 25 × 30 mm множественное диффузно-очаговое поражение костей скелета неоднородного характера (рис. 2), формирование мягкотканного компонента в ретрофарингеальном пространстве.

Абсолютно неожиданной находкой оказалось образование правой нижней ПЩЖ, имевшее четкие ровные контуры и единичное кистовидное включение (рис. 3). Диагноз аденомы ПЩЖ стал наиболее вероятным после определения концентрации паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови, который оказался повышенным до 358 нг/мл (норма — 4,6–34 нг/мл).

По результатам морфологического исследования пораженного шейного ЛУ был подтвержден диагноз НБ (недифференцированная НБ, группа неблагоприятного прогноза по классификации Н. Shimada). При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* амплификация онкогена MYCN не была выявлена. Исследование костного мозга показало его поражение опухолью.

Таким образом, у больного были диагностированы ПМО:

1. НБ левого надпочечника с метастатическим поражением левых шейно-, над- и подключичных, внутригрудных, забрюшинных ЛУ, мягких тканей глотки, костей скелета, костного мозга, 4-я стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), группа высокого риска, М-стадия по Международной системе стадирования групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS).

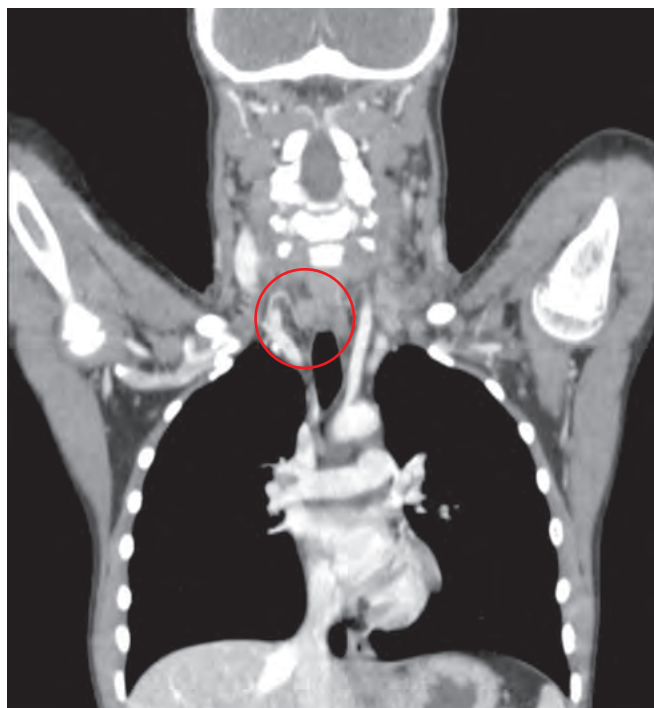


Рис. 3. КТ органов грудной клетки с контрастным усилением на момент первичной диагностики: образование нижней ПЩЖ справа размерами $8 \times 8 \times 10$ мм

Fig. 3. Chest CT scan; sizes of the right lower parathyroid gland tumor are $8 \times 8 \times 10$ mm

2. Аденома правой нижней ПЩЖ.

Тяжесть состояния больного, несомненно, была обусловлена течением высокозлокачественного опухолевого процесса, что и определило тактику лечения. Ребенку была начата индукционная полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу NB-2004, блоки N5/N6 (винкристин, карбоплатин, этопозид/винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубицин). Весь период индукции ремиссии пациент находился под наблюдением врача-эндокринолога, ему проводилось мониторирование концентраций общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, которые оставались незначительно повышенными на фоне гипокальциемической диеты и инфузионной терапии.

Несмотря на сохраняющуюся умеренную гиперкальциемию (концентрация общего кальция достигала $2,86$ ммоль/л, а ионизированного — колебалась в пределах от $1,47$ до $1,53$ ммоль/л), у пациента после 1-го курса противоопухолевого лечения был полностью купирован болевой синдром, исчезли слабость и раздражительность. Мальчик стал активным, самостоятельно передвигался по отделению, аппетит не страдал. Таким образом, какие-либо клинические симптомы гиперкальциемии не обнаруживались. Мониторинг электрокардиограммы также не демонстрировал специфичных изменений. Напротив, у пациента отмечался синдром укороченного интервала PQ с минимальным значением $0,09$ с в начале лечения и достижением $0,11$ с при последующих измерениях.

Уже после 2 индукционных курсов у пациента были зафиксированы уменьшение размеров всех метастатических презентаций НБ, санация костного мозга, купирование болевого синдрома. Забор периферических стволовых клеток крови был осуществлен после 3-го и 4-го

курсов ПХТ в количестве, достаточном для выполнения тандемной высокодозной ПХТ (ВДПХТ).

По окончании индукционной терапии объем опухоли левого надпочечника уменьшился в 20 раз — до $19 \times 13 \times 23$ мм (рис. 4). Размеры аденомы правой ПЩЖ по завершении 5 курсов ПХТ несколько увеличились ($11 \times 7 \times 10$ мм). Уровень ПТГ оставался высоким и достигал $327,2$ нг/мл.

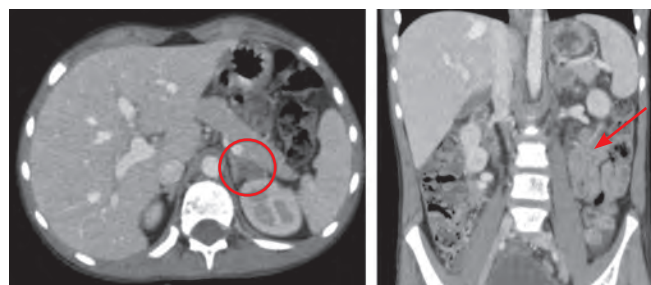


Рис. 4. КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. На момент исследования пациент получил 6 курсов ПХТ в рамках протокола NB-2004. Достигнут частичный регресс опухоли левого надпочечника

Fig. 4. CT scan of the abdomen. At the time of the study, the patient received 6 courses of chemotherapy under the NB-2004 protocol. Partial regression of the tumor of the left adrenal gland is achieved

В плановом порядке ребенку были проведены 2 последовательных оперативных вмешательства. Первым этапом после 5-го курса ПХТ, когда опухолевый процесс нами уверенно контролировался, а возможное нарушение тайминга терапии высокозлокачественной опухоли становилось уже не столь критичным, было выполнено удаление опухоли правой нижней ПЩЖ. Вторым этапом после завершения индукции ремиссии — лапароскопическое удаление НБ левого надпочечника.

Морфологически были подтверждены аденома ПЩЖ и смешанная ганглионейробластома левого надпочечника с признаками лечебного патоморфоза IV степени. В послеоперационном периоде содержание кальция в сыворотке крови пришло в норму. В дальнейшем уже на фоне приема изотретиноина однократно был зафиксирован эпизод гиперкальциемии ($2,8$ ммоль/л), не потребовавший коррекции терапии. Уровень ПТГ снижался постепенно, достигнув нормальных значений в течение 1 мес после операции.

На этапе консолидации ремиссии больному были проведены 2 последовательных курса ВДПХТ: 1-й — схема ТС (тиотена, циклофосфамид), 2-й — схема СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Через 60 дней после завершения 2-го курса ВДПХТ гематологические показатели были полностью восстановлены, сывороточные концентрации кальция и ПТГ не превышали нормальных значений. Методами инструментального обследования зафиксирована полная ремиссия заболевания. Был начат этап поддерживающей терапии, в ходе которого пациент получил 5 курсов иммунотерапии моноклональными анти-GD2-антителами в комбинации с изотретиноином. Лечебная программа была завершена. Мальчик находится в полной ремиссии при сроке наблюдения 27 мес.

Обсуждение

Заболеваемость НБ составляет 0,8–1 случай на 100 000 детского населения от 0 до 15 лет, при этом лишь у 5 % пациентов диагноз устанавливается в возрасте старше 10 лет [9]. У детей старшего возраста НБ нередко характеризуется индолентным течением, о ее биологических свойствах известно не так много [10–13]. Группа исследователей из Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Нью-Йорк, США), проанализировавшая сведения более чем о 30 детях, подростках и молодых взрослых с хроническим течением НБ 4-й стадии, из биологических особенностей опухоли отметила крайне редкую амплификацию онкогена *NMYC* [10, 11].

Позднее в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды (Мемфис, США) было выполнено полное секвенирование генома 40 образцов метастатической НБ пациентов, разделенных на 3 возрастные группы: младенцы (0–18 месяцев), дети (18 месяцев – 12 лет) и подростки (старше 12 лет) [12]. У всех подростков и 17 % детей были идентифицированы мутации в гене *ATR*X (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, альфа-талассемия и умственная отсталость, сцепленные с X-хромосомой), в то время как ни у одного младенца подобных изменений выявлено не было. Мутация *ATR*X была взаимоисключающей с *NMYC*-амплификацией и ассоциировалась с хроническим течением НБ не только у подростков, но и у пациентов младшего возраста [12]. В настоящее время для хронической НБ доказаны такие клинические черты, как длительное, многолетнее персистирование заболевания даже при отсутствии полной ремиссии, однако прогрессирование болезни на фоне стандартных программ лечения и гибель пациента неизбежны [9–13]. Предполагается, что терапия анти-GD2-антителами может улучшить прогноз в этой группе больных [10–13].

ПМО у детей, одна из которых – злокачественная нейрогенная опухоль, крайне редки. Подходы к классификации ПМО до сих пор вызывают споры. В частности, Т.В. Горбунова с соавт. в своей статье [14] представили классификацию В.Г. Бебякина как более совершенную. Следует отметить, что она в первую очередь подразумевает разделение опухолей по сочетаниям (характеру проявления) на 3 вида: доброкачественные, доброкачественные и злокачественные, злокачественные. Мы при постановке диагноза придерживались той же классификации, согласно которой у ребенка имеет место ПМО – сочетание злокачественной и доброкачественной неоплазий. В электронной библиографической базе данных Medline, созданной национальной медицинской библиотекой, а также в российских источниках нами были найдены лишь несколько наблюдений ПМО в комбинации с НБ [2–5].

Аденома ПЩЖ у детей диагностируется достаточно редко, но этой проблеме только за последние 10 лет было посвящено большое число публикаций [15–22]. Анализ опубликованных сведений позволяет пред-

ставить типичную клиническую картину первичного гиперпаратиреоза у детей. Заболевание характерно для подростков (средний возраст – 11–12 лет), нередко манифестирует костно-суставными болями и скелетными деформациями. Типично развитие классической триады: депрессия, почечнокаменная болезнь и костные боли, что объясняется гораздо более поздней диагностикой ввиду отсутствия у детей программ скрининга кальция крови в отличие от взрослого населения [15]. Гиперкальциемия и повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови оказываются, как правило, случайными находками при углубленном обследовании по поводу вышеописанных жалоб. Единственной и абсолютно излечивающей опцией при аденоме ПЩЖ является паратиреоидэктомия [15–22].

В последние годы появляется все больше сведений о генетически-обусловленных раковых синдромах [7, 22, 23]. Р. Magalhaes et al. в 2011 г. описали собственное наблюдение аденомы ПЩЖ у больной 5 лет с подтвержденным синдромом MEN 2A типа (Multiple Endocrine Neoplasia type 2A, множественные эндокринные опухоли 2A типа) [22]. У девочки, унаследовавшей мутацию p.C634R в гене *RET* (Rearranged during Transfection, «переупорядоченный во время трансфекции») от матери, при обследовании перед плановой тиреоидэктомией гиперкальциемия и высокая концентрация ПТГ оказались случайной находкой. При скинтиграфии с ⁹⁹Tc было обнаружено повышенное накопление радиофармпрепарата тканью левой верхней ПЩЖ. Девочке были выполнены тотальные тиреоид- и паратиреоидэктомии. Морфологическое исследование удаленной ткани подтвердило диагноз аденомы ПЩЖ при отсутствии признаков медуллярного рака щитовидной железы. Авторы отмечают редкость манифестации аденомы ПЩЖ как первой опухоли в триаде MEN 2A типа и необходимость раннего скрининга гиперкальциемии у детей с подтвержденной наследственностью.

Генетически обусловленные раковые заболевания детей составляют немногочисленную группу, однако их детекция доказывает необходимость скринингового обследования членов семей этих пациентов. Наследственную природу злокачественного новообразования можно заподозрить при наличии следующих особенностей: мультифокальный и билатеральный рак, первичная множественность, повторные случаи в семье, необычно молодой возраст пациента, сочетание с пороками развития и стигмами дизэмбриогенеза [7]. Этот факт подтверждают и перечисленные выше клинические случаи [2–5]. Однако в нашем наблюдении у пациента не было зафиксировано генетических аномалий, опухоли у кровных родственников по обеим линиям отсутствовали.

В целом можно предположить, что улучшение визуализационных и молекулярно-генетических технологий будет способствовать увеличению числа диагностируемых полинеоплазий и наследственных раковых синдромов [7]. В связи с этим более остро

встает вопрос об определении тактики ведения пациентов с ПМО в целях достижения максимальной эффективности при допустимой токсичности, которая, несомненно, в каждом случае будет индивидуальной. Не вызывает сомнения тот факт, что публикация каждого клинического случая ПМО у детей интересна и с научной, и с практической точек зрения, добавляя новые сведения в изучение этой непростой проблемы.

Выводы

Исследование проблемы возникновения ПМО позволяет выявить группу больных с повышенным риском развития второй злокачественной опухоли. Правильно диагностированный процесс дает возможность провести адекватное лечение, что способствует продлению жизни больных и улучшению ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. Ozawa M.G., Cooney T., Rangaswami A., Hazard F.K. Synchronous hepatoblastoma, neuroblastoma and cutaneous capillary hemangiomas. A case report. *Pediatr Dev Pathol* 2016;19(1):74–9. doi:10.2350/14-11-1573-cr.1.
3. Казанцев А.П., Хижников А.В., Керимов П.А., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Нечушкина И.В., Бойченко Е.И., Романцова О.М. Синхронные первично-множественные опухоли у ребенка 3 лет. Вестник ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» 2015;26(3):85–7. [Kazantsev A.P., Hizhnikov A.V., Kerimov P.A., Rubansky M.A., Rubanskaya M.V., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Nechushkina I.V., Boychenko E.I., Romantsova O.M. Multiple synchronous primary tumors in child 3 years old. Bulletin of the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center” = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2015;26(3):85–7. (In Russ.)].
4. Ito F., Watanabe Y., Ito T. Synchronous occurrence of Wilms tumor and ganglioneuroblastoma in a child with neurofibromatosis. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7(5):308–10. doi:10.1055/s-2008-1071180.
5. Compostella A., Toffolutti T., Soloni P., Dall’Igna P., Carli M., Bisogno G. Multiple synchronous tumors in a child with Fanconi anemia. *J Pediatr Surg* 2010;45(2):e5–e8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.11.015.
6. Yi J.S., Kamihara J., Kesselheim J.C., Davies K., van Hoff J., Silverman L.B., Mullen E.A. Synchronous occurrence of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor in two patients: underlying etiology and combined treatment plan. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 64(5). doi:10.1002/pbc.26345.
7. Кулева С.А. Первично-множественные опухоли у детей и подростков. СПб.: Гиппократ, 2013. С. 112. [Kuleva S.A. Primary multiple tumors in children and adolescents. St. Petersburg: Hippocrates, 2013. P. 112. (In Russ.)].
8. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга М.: Медицина, 2000. С. 7–29. [Primary and multiple malignant tumors. The management for doctors. V.I. Chissov, A.Kh. Trakhtenberg (eds.). M.: Meditsina, 2000. Pp. 7–29. (In Russ.)].
9. Esiashvili N., Goodman M., Ward K., Marcus R.B., Johnstone P.A.S. Neuroblastoma in adults: Incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(1):41–6. doi:10.1002/pbc.20859.
10. Kushner B.H., Kramer K., Cheung N.-K.V. Chronic neuroblastoma. *Cancer* 2002;95(6):1366–75. doi:10.1002/cncr.10800.
11. Kushner B.H., Kramer K., La Quaglia M.P., Modak S., Cheung N.-K.V. Neuroblastoma in adolescents and adults: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(6):508–15. doi:10.1002/mpo.10273.
12. Cheung N.K., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., Heguy A., Pappo A.S., Federico S., Dalton J., Cheung I.Y., Ding L., Fulton R., Wang J., Chen X., Becksfort J., Wu J., Billups C.A., Ellison D., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Dyer M.A. St Jude Children’s Research Hospital – Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012;307(10):1062–71. doi: 10.1001/jama.2012.228.
13. Mossé Y.P., Deyell R.J., Berthold F., Nagakawara A., Ambros P.F., Monclair T., Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Matthay K.K. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(4):627–35. doi: 10.1002/pbc.24777.
14. Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Горовцова О.В., Дзампаев А.З., Рыков М.Ю., Михайлова Е.В., Севрюков Д.Д., Козлова В.М. Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет. Описание клинического случая. Онкопедиатрия 2015;2(1):61–8. [Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Gorovtsova O.V., Dzampaev A.Z., Rykov M.Yu., Mikhailova E.V., Sevrukov D.D., Kozlova V.M. Multiple tumors in 16 years old boy. Case report. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):61–8. (In Russ.)].
15. Pashtan I., Grogan R.H., Kaplan S.P., Devon K., Angelos P., Liu D., Kaplan E.L. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2012;29(3):275–9. doi:10.1007/s00383-012-3222-3.
16. Belcher R., Metrailler A.M., Bodenner D.L., Stack B.C. Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3):318–22. doi:10.1016/j.ijporl.2012.12.008.
17. Burke J.F., Jacobson K., Gosain A., Sippel R.S., Chen H. Radioguided parathyroidectomy effective in pediatric patients. *J Surg Res* 2013;184(1):312–7. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.079.
18. Çelik A., Divarçı E., Dökümcü Z., Ergün O., Özen S., Gökşen D., Corcan Ş., Ertan Y. Intraoperative parathyroid hormone monitoring corroborates the success of parathyroidectomy in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):158–62. doi: 10.4274/Jcrpe.1401.
19. Langusch C.C., Norlen O., Titmuss A., Donoghue K., Holland A.J.A., Shun A., Delbridge L. Focused image-guided parathyroidectomy in the current management of primary hyperparathyroidism. *Arch Dis Child* 2015;100(10):924–7. doi: 10.1136/archdischild-2014-308047.
20. Arambewela M.H., Liyanarachchi K.D., Somasundaram N.P., Pallewatte A.S., Punchihewa G.L. Case report: rare skeletal manifestations in a child with primary hyperparathyroidism. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):45. doi: 10.1186/s12902-017-0197-z.
21. Rao K.S., Agarwal P., Reddy J. Parathyroid adenoma presenting as genu valgum in a child. A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2019;59:27–30. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.03.063.
22. Magalhães P.K.R., Antonini S.R.R., de Paula F.J.A., de Freitas L.C.C., Maciel L.M.Z. Primary Hyperparathyroidism as the First Clinical Manifestation of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in a 5-Year-Old Child. *Thyroid* 2011;21(5):547–50. doi: 10.1089/thy.2010.0336.
23. Almeida M.Q., Stratakis C.A. Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203(1):30–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.09.006.