

Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Д.В. Шевцов, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова,
В.Ю. Рошин, Г.В. Терещенко, Ю.В. Ольшанская, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Денис Валерьевич Шевцов denis.shevtsov86@gmail.com

Введение. Нейробластома (НБ) — наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль у детей. Как правило, НБ локализуется в надпочечнике, забрюшинном пространстве и заднем средостении. Область головы и шеи относится к редким локализациям НБ, на долю которой приходится 2,6 % случаев, и наиболее часто встречается у детей в возрасте 0–3 лет. Локализация НБ в области шеи в большинстве наблюдений имеет благоприятный прогноз.

Материалы и методы. За период с сентября 2013 г. по сентябрь 2017 г. (48 мес) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получили лечение 8 пациентов с НБ в области шеи. Обследование, оценка распространенности процесса и стратификация на группы риска у всех больных проводились согласно рекомендациям протокола немецкой группы по лечению НБ NB-2004. В целях гистологической верификации диагноза и выявления неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров пациентам было выполнено хирургическое вмешательство. Всем больным проводилась риск-адаптированная терапия по протоколу NB-2004.

Результаты. Медиана возраста постановки диагноза составила 8,7 (1,2–34,1) мес. В нашей когорте пациентов в 87,5 % случаев диагноз был установлен на первом году жизни. В большинстве наблюдений имело место не только выявление опухолевых масс, но и другие симптомы заболевания. У 3 (37,5 %) пациентов установлена 2-я стадия, у 1 (12,5 %) больного — 3-я стадия, у 3 (37,5 %) пациентов — 4-я стадия заболевания и у 1 (12,5 %) больного — 4S стадия заболевания. При стратификации пациентов на группы риска в группу наблюдения и группу высокого риска стратифицировано по 3 (37,5 %) ребенка, 2 (25 %) больных — в группу промежуточного риска. У 3 (37,5 %) пациентов выявлены неблагоприятные цитогенетические аномалии. При оценке ответа на проводимую терапию у большинства больных констатирован полный и очень хороший частичный ответ. Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили $75 \pm 15\%$ и $50 \pm 17\%$ соответственно. Медиана наблюдения — 43 (26–61) мес.

Обсуждение. НБ с локализацией первичной опухоли в области головы и шеи является благоприятной формой с точки зрения стадии заболевания и группы риска, однако следует отметить, что в нашей когорте пациентов у половины исследуемых отмечено развитие тех или иных неблагоприятных событий, что нашло отражение и в цифрах ОВ и БСВ. Более того, данная локализация диктует свои риски с точки зрения хирургического этапа лечения. Главной опасностью являются осложнения после оперативного лечения, связанные с анатомической близостью центральных артериовенозных стволов, черепных нервов и их вовлеченностью в опухолевый процесс. В случае развития жизнеугрожающих состояний (ЖУС) возможно применение низкоинтенсивных курсов полихимиотерапии.

Заключение. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показывает необходимость своевременной диагностики и начала лечения НБ с локализацией в области шеи. Выбор тактики ведения в пользу проведения только хирургического лечения возможен у больных группы наблюдения без развития ЖУС. Далеко не всегда локализация НБ в области шеи коррелирует с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: дети, нейробластома, онкология, область шеи, возраст, локализация, группа риска, химиотерапия, выживаемость, жизнеугрожающие состояния

Для цитирования: Шевцов Д.В., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Грачёв Н.С., Киргизов К.И., Муфтахова Г.М., Рошин В.Ю., Терещенко Г.В., Ольшанская Ю.В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С.Р. Нейробластома с локализацией в области шеи. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):21–30.

Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

D.V. Shevtsov, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.S. Grachev, K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova,
V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, Yu.V. Olshanskaya, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva

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

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children. As a rule, NB is localized in the adrenal gland, retroperitoneal space and posterior mediastinum. The head and neck area belongs to the rare localization of NB, which accounts for 2.6 % of cases, and is most common in children aged 0–3 years. Localization of NB in the neck in most cases has a favorable prognosis.

Materials and methods. For the period from September 2013 to September 2017 (48 months) in the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology received treatment for 8 patients with NB in the neck. Examination,

assessment of the prevalence of the process and stratification into risk groups in all patients were carried out according to the recommendations of the protocol of the German group for the treatment of NB NB-2004. For the purpose of histological verification of the diagnosis and detection of unfavorable molecular genetic markers, patients underwent surgical intervention, performed risk-adapted therapy according to the NB-2004 protocol.

Results. The median age of diagnosis was 8.7 (1.2–34.1) months. In our cohort of patients in 87.5 % of cases, the diagnosis was made in the first year of life. In most cases, there was not only the identification of tumor masses, but also other symptoms of the disease. In 3 (37.5 %) patients the 2nd stage was established, in 1 (12.5 %) patient – the 3rd stage, in 3 (37.5 %) patients – the 4th stage and in 1 (12.5 %) patient – 4S stage of the disease. When stratifying patients into risk groups, in the observation group and the high-risk group was stratified by 3 (37.5 %) children and 2 (25 %) patients were classified as high-risk group. 3 (37.5 %) patients showed unfavorable cytogenetic abnormalities.

When evaluating the response to therapy in most patients, a complete and very good partial response was stated. Overall (OS) and event-free (EFS) survival rates were $75 \pm 15\%$ and $50 \pm 17\%$, respectively. The median of observation is 43 (26–61) months.

Discussion. NB with the localization of the primary tumor in the head and neck area is a favorable form in terms of the stage of the disease and the risk group, however, it should be noted that in our patient cohort half of the subjects showed the development of certain adverse events, which was also reflected in the OS and EFS. Moreover, this localization dictates its risks from the point of view of the surgical stage of treatment. The main danger is complications after surgical treatment associated with the anatomical proximity of the central arteriovenous trunks, cranial nerves, and their involvement in the tumor process. In the case of the development of life threatening conditions (LTC), it is possible to use low-intensity chemotherapy courses.

Conclusion. Experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology shows the need for timely diagnosis and the start of treatment of NB with localization in the neck. The choice of management tactics in favor of carrying out only surgical treatment is possible in patients of the observation group without the development of LTC. Not always the localization of NB in the neck region correlates with a favorable prognosis.

Key words: children, neuroblastoma, oncology, neck, age, localization, risk group, polychemotherapy, survival, life threatening conditions

For citation: Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Grachev N.S., Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Roshchin V.Yu., Tereshchenko G.V., Olshanskaya Yu.V., Likar Yu.N., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma with localization in the neck. Own experience Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):21–30.

Информация об авторах

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

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

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>

Н.С. Грачёв: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Г.М. Муфтахова: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии, ученый секретарь Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: patmorff@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Г.В. Терешенко: к.м.н., заведующая отделением компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Ю.В. Ольшанская: к.м.н., заведующая лабораторией цитогенетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: likar2007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Information about the authors

D.V. Shevtsov: 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: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Scientific Secretary 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>

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 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>

N.S. Grachev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director 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: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

G.M. Muftakhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology, Scientific Secretary, Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: patmorff@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

G.V. Tereshchenko: *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.tereshchenko@fjcho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0001-7317-7104*

Yu.V. Olshanskaya: *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Cytogenetics Laboratory Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2352-7716*

Yu.N. Likar: *Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radioisotope Diagnostics and Positron Emission Tomography Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: likar2007@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6158-2222*

S.R. Varfolomeeva: *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Management and Translational Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6131-178*

Вклад авторов

Д.В. Шевцов: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Т.В. Шаманская: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных

Д.Ю. Качанов: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, сбор данных

Н.С. Грачёв: хирургическое сопровождение пациентов, включенных в исследование

К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Г.М. Муфтахова: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

В.Ю. Рошин: гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолей пациентов, включенных в исследование

Г.В. Терещенко: подготовка визуализации пациентов, включенных в исследование

Ю.В. Ольшанская: цитогенетические исследования опухолей пациентов, включенных в исследование, кариотипирование

Ю.Н. Ликарь: радиоизотопная диагностика пациентов, включенных в исследование

С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

D.V. Shevtsov: *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 manuscript, composing a resume*

T.V. Shamanskaya: *design of the article, the analysis of scientific material, data collection*

D.Yu. Kachanov: *scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data, data collection*

N.S. Grachev: *surgical support of patients included in the study*

K.I. Kirgizov: *design development of the article, literary editing*

G.M. Muftakhova: *design development of the article, literary editing*

V.Yu. Roshchin: *histological and immunohistochemical studies of tumors of patients included in the study*

G.V. Tereshchenko: *conducting visualization studies of patients included in the study*

Yu.V. Olshanskaya: *cytogenetic studies of tumors of patients included in the study, karyotyping*

Yu.N. Likar: *radioisotope diagnosis of patients included in the study*

S.R. Varfolomeeva: *scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data*

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) является эмбриональной опухолью симпатической нервной системы, это наиболее часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль у детей, на которую [1] приходится до 10 % общего числа случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в детском возрасте [2]. В свою очередь, по данным ряда исследователей, у детей первого года жизни НБ является самым частым видом ЗНО [3, 4]. Течение заболевания у детей этого возрастного периода варьирует от спонтанной регрессии опухоли до генерализованной прогрессии заболевания. Как правило, в данном возрасте встречаются благоприятные формы заболевания, однако наличие определенных молекулярно-генетических характеристик опухоли не является гарантией позитивного исхода заболевания [5]. При определении тактики терапии НБ у детей учитываются возраст, стадия заболевания, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических маркеров, характер клинического течения заболевания, а также наличие жизнеугрожающих состояний (ЖУС).

Необходимо отметить, что гистологический тип опухоли определяется согласно критериям междуна-

родной классификации International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC), широко известной как система Шимада, в которую входят такие критерии, как оценка гистологических характеристик НБ (развитие стромы, степень дифференцировки, индекс митоз-кариорексис (МКИ). Согласно данной классификации, выделяют следующие виды заболевания: НБ (недифференцированный подтип, низкодифференцированный подтип, дифференцирующийся подтип), смешанная ганглионейробластома, нодулярная ганглионейробластома и доброкачественная ганглионейрома [6].

Одним из наиболее важных вопросов диагностики и лечения НБ наряду с гистологической картиной является локализация первичной опухоли. Как правило, она локализуется в надпочечнике, забрюшинном пространстве и заднем средостении. К редким локализациям относятся область шеи и область малого таза. В табл. 1 представлены варианты локализации первичной опухоли в зависимости от стадии заболевания.

В структуре заболеваемости ЗНО у детей на долю первичной опухоли в области головы и шеи вне зависимости от гистологического вида приходится около

Таблица 1. Наиболее часто встречающаяся локализация первичной опухоли при НБ в зависимости от стадии заболевания (адаптировано из [7])

Table 1. The most common localization of the primary tumor in neuroblastoma, depending on the stage of the disease (adapted from [7])

Локализация первичного очага Localization of the primary focus	1–3-я стадии, % Stage 1–3, %	4-я стадия, % Stage 4, %	4S стадия, % Stage 4S, %	Всего, % Total, %
Область шеи Neck area	3,9	0,7	2,6	2,6
Заднее средостение Posterior	19,5	8,4	12,2	14,7
Надпочечники Adrenal glands	41,4	62,3	63,8	51,3
Забрюшинное пространство (ганглии симпатического ствола) Retroperitoneal space (sympathetic ganglia)	33,2	23,0	17,8	27,9
Первично множественная локализация Primary multiple localization	1,8	2,9	1,0	2,1
Другие локализации Other localizations	0,2	0,1	0	0,2
Первичный очаг опухоли не установлен Primary tumor focus not established	0	2,5	2,6	1,2

12 % наблюдений. В свою очередь, на долю шейного отдела симпатического ствола только 2,6 % всех случаев НБ. По данным же M. Csanady et al., частота встречаемости данной локализации первичной опухоли при НБ не превышает 5 % и наиболее часто встречается у детей в возрасте 0–3 лет. Важно отметить, что наличие опухолевых клеток в области шеи может быть обусловлено не только локализацией первичной опухоли, но и метастатическим поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи при 4-й стадии заболевания [8–12].

Формирование представления о первичной локализации процесса крайне важно, так как, по данным Международной группы по изучению НБ (International Neuroblastoma Risk Group, INRG), имеются различия в 5-летней выживаемости пациентов в зависимости от локализации первичного очага. Показано, что при локализации в области шеи как общая (ОВ), так и бессобытийная (БСВ) выживаемость выше (рис. 1). Такие результаты обусловлены в первую очередь благоприятными молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Так, по данным K.T. Vo et al., из 229 пациентов с НБ в области шеи лишь у 44 (20 %) была установлена 4-я стадия заболевания. Амплификация гена *MYCN* и вовсе имела место у 4 (2 %) больных. Делеция 1p обнаружена у 5 (11 %) пациентов [14].

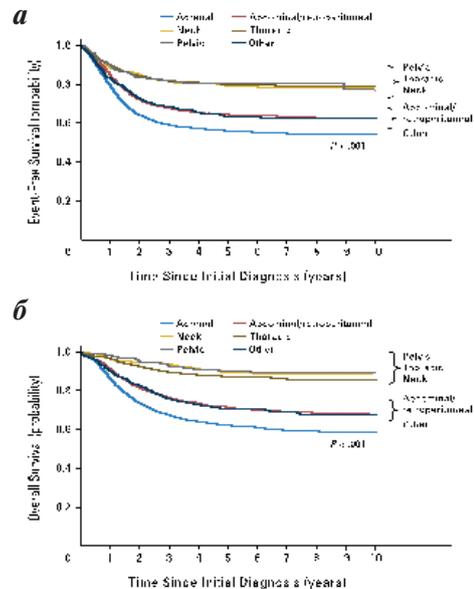


Рис. 1. БСВ (а) и ОВ (б) пациентов с НБ в зависимости от локализации первичной опухоли [13]

Fig. 1. Event-free (a) and overall (b) survival of patients with neuroblastoma depending on the location of the primary tumor [13]

Анализ результатов лечения пациентов с НБ, локализованной в области шеи, небольшой. Так, S. Alvi et al. описали 6 случаев заболевания, из которых лишь в 1 (14 %) наблюдении имела место 4-я стадия заболевания [4]. S. Sajid et al. опубликовали данные о 9 пациентах с НБ в области шеи, у всех больных имела место локализованная форма заболевания и отсутствовала амплификация гена *MYCN* [14].

Дифференциальный диагноз НБ области шеи должен проводиться с доброкачественными новообразованиями, врожденными пороками развития шейного отдела позвоночника, инфекционными процессами (абсцесс, лимфаденит), другими ЗНО (рабдоидная опухоль, саркома мягких тканей) и неопухолевыми заболеваниями [15, 16].

Одной из главных проблем ведения пациентов с НБ шеи является сама локализация опухолевого процесса, а именно непосредственная близость опухолевых масс к жизненно важным структурам, таким как магистральные сосуды, крупные нервные стволы, а также к спинномозговому каналу. Такое расположение, порой, становится препятствием для проведения не только радикальной операции, но и частичной резекции опухоли, а в некоторых случаях оставляет возможность исключительно для проведения биопсии. Одним из важнейших показателей степени хирургических рисков при данной локализации опухолевого процесса является оценка по критериям IDFR (image-defined risk factors), которые позволяют рассчитать риск развития хирургических осложнений у пациентов с НБ различной локализации и включают оценку вовлечения сосудистых структур, объем распространения опухоли в спинномозговой канал и другие факторы, на основании данных визуализации [17].

Целью исследования явился анализ собственного опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по лечению пациентов с НБ с локализацией в области шеи.

Материалы и методы

За период с сентября 2013 г. по сентябрь 2017 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали лечение 8 пациентов с НБ в области шеи. Всем больным обследование, оценка распространенности процесса, стратификация на группы риска и терапия проводились согласно рекомендациям модифицированного протокола немецкой группы по лечению НБ NB-2004, утвержденного ученым советом Центра [18]. В рамках первичного обследования всем пациентам выполнялись лабораторные исследования (определение уровня нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина) и визуализационные методы обследования (ультразвуковое исследование первичного очага опухоли, компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ). Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МЙБГ) проведена 7 (87,5 %) пациентам, 1 (12,5 %) больному данное обследование не выполнялось ввиду тяжести общего состояния при поступлении. Пяти (62,5 %) пациентам проведена сцинтиграфия с технецием в целях выявления метастатического поражения костей скелета при подозрении на него. Всем больным выполнялась костномозговая пункция из 4 точек. В целях гистологической верификации диагноза 5 (62,5 %) пациентам проводилась биопсия первичной опухоли, 2 (25 %) — оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли и 1 (12,5 %) ребенку — биопсия метастатического очага. Всем больным после гистологического подтверждения диагноза выполнялось цитогенетическое исследование ткани опухоли в целях выявления молекулярно-биологических маркеров опухоли (амплификация гена *MYCN* и делеция короткого плеча хромосомы 1 (del1p)). Стадия заболевания определялась по Международной оценке распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS). Всем пациентам проводилась противоопухолевая терапия согласно модифицированному протоколу NB-2004.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Медиана возраста постановки диагноза составила 8,7 (1,2–34,1) мес. В 7 (87,5 %) случаях диагноз был установлен на первом году жизни. Девочки заболевали несколько чаще (соотношение мальчики:девочки составило 0,6:1).

Анализ клинической картины заболевания не показал превалирование его бессимптомного течения. В 6 (75 %) случаях из 8 были отмечены те или иные симптомы на момент постановки диагноза НБ. Во всех наблюдениях симптомы заболевания были связаны с нарушением симпатической иннервации

орбиты и глазного яблока (синдром Бернара–Горнера — 4 (66,6 %), птоз верхнего века — 2 (33,3 %)). У 1 пациента клиника птоза сочеталась с развитием эпидуральной компрессии.

У 2 (25 %) больных с бессимптомным течением опухоль обнаружена родителями самостоятельно. Следует отметить, что у 1 (12,5 %) пациента из нашей когорты отмечалось первично-множественное распространение опухоли.

Анализ тяжести состояния на момент постановки диагноза показал, что лишь у 2 (25 %) больных присутствовали ЖУС, которые были обусловлены сдавлением трахеи и компрессией спинного мозга (рис. 2, 3).

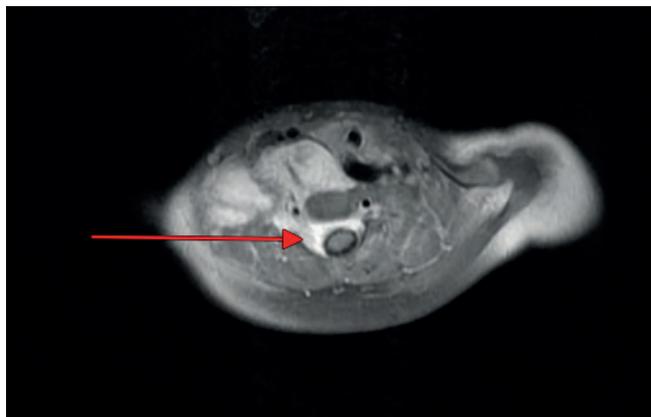


Рис. 2. Эпидуральная компрессия на уровне C3-Th3 (МРТ с контрастом), аксиальные срезы

Fig. 2. Epidural compression at C3-Th3 level (MRI with contrast), axial sections



Рис. 3. Эпидуральная компрессия на уровне C3-Th3 (МРТ с контрастом), сагиттальные срезы

Fig. 3. Epidural compression at C3-Th3 level (MRI with contrast), sagittal sections

После проведения необходимого лабораторного и инструментального обследования всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в целях гистологической верификации диагноза:

Таблица 2. Характеристики пациентов с НБ в области шеи, включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with neuroblastoma in the neck area included in the study (own data)

№	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы <i>Age at the time of diagnosis, months</i>	Гистология + МКИ <i>Histology + MKI</i>	Стадия по INSS <i>INSS Stage</i>	Группа риска <i>Risk group</i>	Наличие ЖУС на момент постановки диагноза <i>Presence of life-threatening symptoms at the time of diagnosis</i>	Наличие, локализация метастазов <i>Presence, localization of metastases</i>	Методика постановки диагноза <i>Method of diagnosis</i>
1	1,2	Недифференцированная НБ, < 2 % <i>Undifferentiated neuroblastoma, < 2 %</i>	2В	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary tumor</i>
2	8,8	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа промежуточного риска <i>Intermediate risk group</i>	Нет <i>No</i>	Костный мозг (КМ), отдаленные ЛУ <i>Bone marrow, distant lymph nodes</i>	Гистология метастатического очага <i>Histology of the metastatic focus</i>
3	7,0	Недифференцированная НБ, > 4 % <i>Undifferentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	2В	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary tumor</i>
4	9,6	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Да, сдавление трахеи <i>Yes, trachea compression</i>	Легкие/плевра <i>Lungs/pleura</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
5	8,6	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4S	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Нет <i>No</i>	КМ <i>Bone marrow</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
6	6,1	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	4	Группа промежуточного риска <i>Intermediate risk group</i>	Нет <i>No</i>	Кости скелета, КМ, отдаленные ЛУ <i>Skeleton bones, bone marrow, distant lymph nodes</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
7	34,1	Низкодифференцированная НБ, > 2 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 2 %</i>	2В	Группа высокого риска <i>High risk group</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>
8	11,8	Низкодифференцированная НБ, > 4 % <i>Poorly differentiated neuroblastoma, > 4 %</i>	3-я, первично-множественная локализация <i>Stage 3, primary multiple localization</i>	Группа наблюдения <i>Observation group</i>	Эпидуральная компрессия на уровне С3-Th3 <i>Epidural compression at C3-Th3 level</i>	Нет <i>No</i>	Гистология первичной опухоли <i>Histology of the primary</i>

Таблица 2. Характеристики пациентов с НБ в области шеи, включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with neuroblastoma in the neck area included in the study (own data)

Первые симптомы/ клинические синдромы <i>First symptoms/clinical syndromes</i>	Наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров <i>Presence of unfavourable cytogenetic markers</i>	МЙБГ-статус при инициальной диагностике <i>MIBG-status with initial diagnostics</i>	Объем терапии <i>Scope of therapy</i>	Ответ на терапию <i>Response to therapy</i>	Статус на момент написания статьи, длительность наблю- дения (мес) <i>Status at the time of writing, duration of observation (months)</i>
Визуально, образо- вание на шее <i>Visually, neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Негативный <i>Negative</i>	Удаление опухоли, радикаль- ная операция <i>Removal of the tumor, radical surgery</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (61,2) <i>Alive without disease (61.2)</i>
Синдром Горнера, с 4 месяцев при- пухлость в области шеи <i>Horner's syndrome, from 4 months of age swelling in the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Расширенная биопсия, 10 кур- сов полихимиотерапии (ПХТ), 13-цис-Ретиноевая кислота (13-цис-РК) <i>Extended biopsy, 10 courses of polychemotherapy, 13-cis-Retinoic acid</i>	Очень хороший частичный ответ <i>Very good partial response</i>	Жив без признаков заболевания (55,4) <i>Alive without disease (55.4)</i>
Синдром Горнера <i>Horner's syndrome</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; LOH/del1p <i>MYCN</i> amplification; LOH/del1p	Позитивный <i>Positive</i>	6 курсов ПХТ, ауто-ТГСК, 13-цис-РК, циторедуктивная операция <i>6 courses of polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, 13-cis-Retinoic acid, cytoreductive surgery</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Рецидив (10,1) Смерть (11,2) <i>Relapse (10.1) Death (11.2)</i>
Птоз, изменение зрачка <i>Ptosis, pupil change</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; LOH/del1p <i>MYCN</i> amplification; LOH/del1p	Исследование не проводилось <i>Study was not conducted</i>	Биопсия образования + 4 курса ПХТ <i>Neoplasm biopsy + 4 courses of polychemotherapy</i>	Прогрессия <i>Progression</i>	Прогрессия (1,6) Смерть (3,4) <i>Progression (1.6) Death (3.4)</i>
Увеличение шей- ных ЛУ, синдром Горнера <i>Enlarged cervical lymph nodes, Horner's syndrome</i>	Нет <i>No</i>	Негативный <i>Negative</i>	Биопсия образования + 2 курса ПХТ <i>Neoplasm biopsy + 2 courses of polychemotherapy</i>	Очень хороший частичный ответ <i>Very good partial response</i>	Жив без признаков заболевания (41,3) <i>Alive without disease (41.3)</i>
Птоз, образование на шее <i>Ptosis, neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Циторедуктивная операция + удаление подчелюстного ЛУ + 10 курсов ПХТ, 13-цис-РК <i>Cytoreductive surgery + removal of the submandibular lymph node + 10 courses of polychemotherapy, 13-cis-Retinoic acid</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (28,9) <i>Alive without disease (28.9)</i>
Синдром Горнера, после удара головой <i>Horner's syndrome, after hitting his head</i>	Амплификация <i>MYCN</i> ; LOH/del1p <i>MYCN</i> amplification; LOH/del1p	Позитивный <i>Positive</i>	6 курсов ПХТ, ауто-ТГСК, 13-цис-РК, радикальная операция + биопсия подче- люстного ЛУ <i>6 courses of polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, 13-cis- Retinoic acid, radical surgery + submandibular lymph node biopsy</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Рецидив (26,0), жив <i>Relapse (26.0), alive</i>
Образование на шее <i>Neoplasm of the neck</i>	Нет <i>No</i>	Позитивный <i>Positive</i>	Биопсия, 2 курса ПХТ <i>Biopsy, 2 courses of polychemotherapy</i>	Стабилизация <i>Stabilization</i>	Прогрессия, жив (13,6) <i>Progression, alive (13.6)</i>

5 (62,5 %) больным из 8 – биопсия первичной опухоли, 2 (25 %) из 8 – радикальное удаление опухоли и 1 (12,5 %) ребенку – биопсия ЛУ. В 6 (75 %) случаях установлена НБ низкодифференцированного подтипа. Всем пациентам проведено цитогенетическое исследование ткани опухоли и у 3 (37,5 %) больных из 8 выявлены неблагоприятные молекулярно-генетические маркеры. Во всех случаях обнаружено сочетание амплификации гена *MYSN* и делеции 1p.

В нашей когорте пациентов у 3 (37,5 %) установлена 2-я стадия, у 1 (12,5 %) – 3-я стадия, у 3 (37,5 %) детей – 4-я стадия заболевания и у 1 (12,5 %) больного – 4S стадия заболевания. При стратификации пациентов на группы риска в группу наблюдения и группу высокого риска отнесены по 3 (37,5 %) пациента, 2 (25 %) больных стратифицированы в группу промежуточного риска. Необходимо отметить, что у 4 (50,0 %) пациентов были обнаружены отдаленные метастазы опухоли.

Противоопухолевая терапия проводилась пациентам в соответствии с рекомендациями протокола NB-2004. Следует отметить, что в нашем исследовании 2 (66,6 %) из 3 пациентов группы наблюдения проведено 2 курса ПХТ и лишь у 1 (33,3%) больного лечение ограничилось проведением только хирургического этапа в объеме удаления опухоли. Два (25 %) ребенка получили терапию для группы промежуточного риска, 3 (37,5 %) – для пациентов группы высокого риска. Трех (37,5 %) больным проводились повторные оперативные вмешательства в целях удаления образования, во всех случаях после биопсии на этапе диагностики.

При оценке эффективности на проводимую терапию у 4 (50 %) пациентов отмечен полный ответ, у 2 (25 %) – очень хороший частичный ответ. Живы без развития неблагоприятных событий 4 (50 %) больных.

Неблагоприятные события отмечены у 4 (50 %) пациентов, из которых у 1 (25 %) отмечено прогрессирование на этапе ПХТ, у 1 – рецидив после достижения полного ответа на терапию. Оба пациента представляли группу высокого риска с наличием неблагоприятных цитогенетических характеристик опухоли и погибли вскоре после развития событий. Двое других больных живы после констатации прогрессирования и рецидива заболевания.

Медиана наблюдения составила 43 (26–61) мес. Показатели ОВ и БСВ представлены на рис. 4, они составили более 70 % и 50 % соответственно.

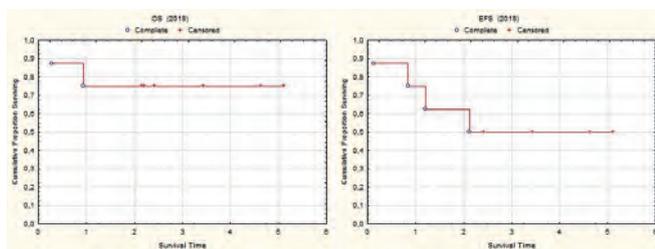


Рис. 4. Показатели ОВ и БСВ

Fig. 4. Indicators of overall survival and event-free survival

Обсуждение

В зависимости от описанных выше особенностей, таких как гистологический тип, возраст манифестации основного заболевания, распространенность опухолевого процесса, наличие отдаленных метастазов, цитогенетические аномалии, НБ имеет самое различное течение и прогноз. Локализация первичной опухоли является важной характеристикой в оценке возможности применения и эффективности того или иного метода лечения [13].

Наиболее часто источником НБ в области шеи является верхний шейный ганглий симпатического ствола, который находится позади внутренней сонной артерии [14]. С точки зрения эпидемиологических данных эта локализация является довольно редкой [4, 9–11], что влечет за собой высокую вероятность ошибки в постановке диагноза на этапе оценки клинических симптомов и проведения первичного обследования. Клиническая картина при НБ области шеи богата своим разнообразием и не имеет высокоспецифических признаков. Клинически на первый план выходят как сама опухоль, часто пальпируемая в области шеи [10] (рис. 5–8), так и симптомы, обусловленные сдавлением крупных вен и артерий, проходящих в данной анатомической области, трахеи, пищевода, черепных нервов, симпатического ствола опухолевыми массами. Одним из наиболее опасных для жизни является нарушение акта дыхания, аспирация жидкости и пищи при нарушении глотания [19]. В статье T. Okazaki et al. у 12 из 16 пациентов с НБ области шеи были выявлены те или иные проблемы со стороны дыхательной системы (стридор, диспноэ) [20]. S. Alvi описал клинический случай потери голоса у больного с НБ в области шеи, обусловленный параличом голосовых связок вследствие агрессивного воздействия на них опухолевых масс [4].

Высокоспецифичным симптомом для НБ в области шеи является синдром Бернара–Горнера, который представляет собой целый комплекс, включающий птоз, миоз, патологию сфинктера зрачка, энофтальм, дисгидроз [8], по данным T. Okazaki, он встречается в 43,7 % случаев [19]. Эти данные были подтверждены и в ряде других исследований [10, 21]. В нашей когорте пациентов синдром Бернара–Горнера выявлен у 4 (50 %) из 8 пациентов, что вполне коррелирует с международными данными.

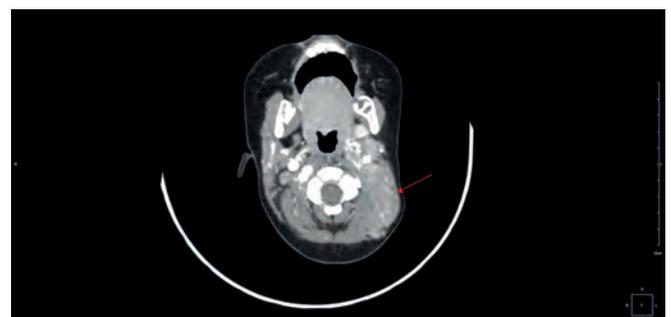


Рис. 5. Опухолевые массы с поражением шейных ЛУ (мультиспиральная КТ с контрастом), сагиттальные срезы

Fig. 5. Tumor masses with lesions of the cervical lymph nodes (multispiral computed tomography with contrast), sagittal sections

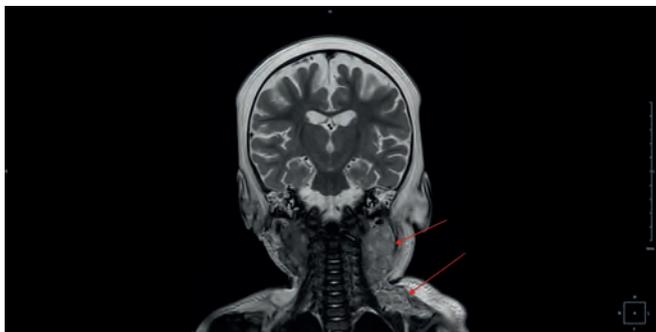


Рис. 6. Опухолевые массы с поражением шейных ЛУ и распространением на надключичную область (фронтальные срезы)

Fig. 6. Tumor masses with damage to the cervical lymph nodes and spread to the supraclavicular region (frontal sections)

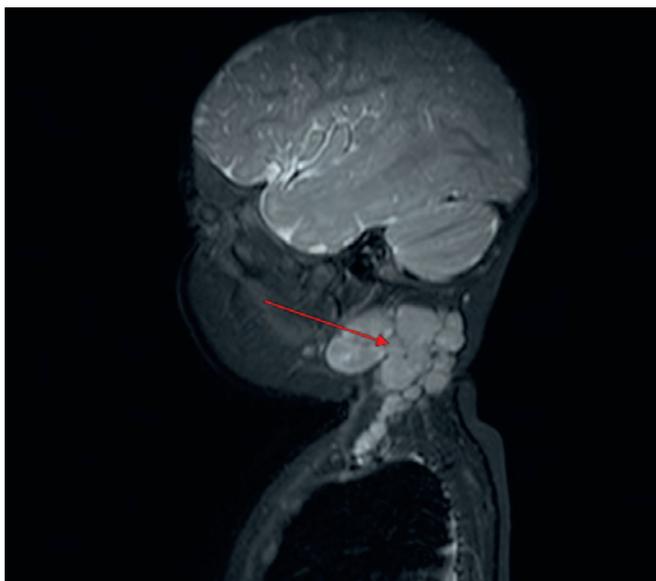


Рис. 7. Опухолевые массы в области шеи (сагиттальные срезы)

Fig. 7. Tumor masses in the neck (sagittal sections)



Рис. 8. Опухолевые массы в области шеи (фронтальные срезы)

Fig. 8. Tumor masses in the neck (frontal sections)

Другими клиническими признаками НБ шеи являются нарушения глотания и патология со стороны дыхательной системы, что обуславливает необходимость онкологической настороженности у врачей-педиатров. Одним из грозных ЖУС при НБ шеи служит интраспинальное распространение опухоли, его следствие – эпидуральная компрессия с развитием характерной неврологической симптоматики.

По данным мировой литературы, метастатическая форма НБ шеи и неблагоприятные молекулярно-генетические маркеры опухоли встречаются крайне редко. Чаще всего преобладают локализованные формы заболевания [4, 9, 13, 21]. При этом стоит отметить работу французских ученых, по данным которой из 225 пациентов с локализованной формой НБ, вне зависимости от локализации первичного очага, лишь у 22 (10 %) обнаружена амплификация гена *MYCN* [22]. В нашей когорте больных у 37,5 % были обнаружены неблагоприятные цитогенетические аномалии и у всех пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий за период наблюдения. Данный факт подтверждает всю важность определения цитогенетического профиля НБ вне зависимости от распространенности опухолевого процесса. Несмотря на данные мировой литературы, приведенные выше, согласно которым в случае развития НБ в области шеи в целом можно говорить о благоприятном прогнозе, могут иметь место случаи неудач в лечении и гибели пациентов.

Тем не менее в случае стратификации больного в группу наблюдения ввиду большого количества тяжелых осложнений химиотерапии методом выбора для пациентов с НБ в области шеи часто является хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли. Таким образом, главную опасность для больных данной группы представляют хирургические риски, а также осложнения после оперативного лечения, связанные, в первую очередь, с анатомической близостью центральных артериовенозных стволов, черепных нервов и их вовлеченностью в опухолевый процесс [7], вследствие чего необходимо с особой внимательностью подойти к планированию объема и техники выполнения оперативного вмешательства. Возможно применение современных шкал оценки хирургических рисков, таких как шкала IDFR. Внедрение современных подходов к планированию хирургического вмешательства по данным визуализации требует высокой степени вовлеченности врачей-радиологов, владеющих соответствующими навыками. Однако в случае развития ЖУС возможно применение комбинированного лечения с низкоинтенсивными курсами ПХТ и оценкой ответа после каждого курса по данным КТ и МРТ. В случае купирования ЖУС при локализованных формах заболевания рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение

Опыт НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показывает необходимость индивидуализированного подхода в рамках риск-адаптированной терапии в случае развития НБ в области шеи. Необходимым условием

достижения успеха является своевременная диагностика и определение тактики ведения пациента мультидисциплинарной командой, включая врача-детского онколога, невролога, офтальмолога, рентгенолога и детского хирурга со специализацией в области хирургии головы-шеи, с учетом клинической картины заболевания. Для адекватной стратификации пациентов в группы риска требуется определение цитогенетического профиля опухоли. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся литературные данные, мировой опыт лечения пациентов с НБ шеи, в нашей когорте согласно цифрам ОВ и БСВ у значительного

числа больных имело место весьма неблагоприятное течение болезни. Это является неопровержимым доказательством необходимости проведения всего спектра диагностических мероприятий с привлечением специалистов различных дисциплин и организации коллаборативного подхода ведения пациентов с НБ шеи в целях реализации всех возможных терапевтических опций. Следует подчеркнуть, что выбор тактики ведения в пользу проведения только хирургического лечения, без проведения ПХТ, возможен лишь у больных группы наблюдения без неблагоприятных молекулярно-генетических факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ward E., DeSantis C., Robbins A., Betsy K., Ahmedin J. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
- Bénard J.L., Raguénez G., Kauffmann A., Valent A., Ripoché H., Joulín V., Job B., Danglot G., Cantais S., Robert T., Terrier-Lacombe M.J., Chassevent A., Koscielny S., Fischer M., Berthold F., Lipinski M., Tursz T., Dessen P., Lazar V., Valteau-Couanet D. MYCN-non-amplified metastatic neuroblastoma with good prognosis and spontaneous regression: a molecular portrait of stage 4S. *Mol Oncol* 2008;2(3):261–71. doi: 10.1016/j.molonc.2008.07.002.
- Ahmed A.A., Zhang L., Reddivalla N., Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(3):165–85. doi: 10.1080/08880018.2017.1330375.
- Alvi S., Karadaghy O., Manalang M., Weatherly R. Clinical manifestations of neuroblastoma with head and neck involvement in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;97:157–62. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.013.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2014;13(2):63–8. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Stage 4S neuroblastoma (literature review). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):63–8. (In Russ.)].
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., Stram D.O., Gerbing R.B., Lukens J.N., Matthay K.K., Castleberry R.P. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999;86(2):364–72. PMID: 10421273.
- Cheung N.-K.V., Cohn S.L. (eds.). *Neuroblastoma*. Springer, 2005. 300 p. doi: 10.1007/b137762.
- Choi D.K., Schmidt M.L. Chemotherapy in Children with Head and Neck Cancers: Perspectives and Review of Current Therapies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016;28(1):127–38. doi: 10.1016/j.coms.2015.08.004.
- Csanády M., Vass G., Bartyk K., Majoros V., Rovó L. Multidisciplinary management of cervical neuroblastoma in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(12):2103–6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.09.015.
- Haddad M., Triglia J.M., Helardot P., Couanet D., Gauthier F., Neuenschwander S., Bourlière B., Bergeron C., Munzer C., Rubie H., Guys J.M.; French Society of Pediatric Oncology. Localized cervical neuroblastoma: prevention of surgical complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(12):1361–7. PMID: 14643482.
- Frank D.K., Ramaswamy G., Tavin E., Moscatello A.L. Poorly differentiated pediatric head and neck neuroblastoma: a diagnostic dilemma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;33(2):103–11. PMID: 7499043.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):985–93. doi: 10.1002/pbc.24433.
- Qureshi S.S., Kembhavi S., Ramadwar M., Chinnaswamy G., Laskar S., Talole S., Desai S., Khanna N., Vora T., Kurkure P. Outcome and morbidity of surgical resection of primary cervical and cervicothoracic neuroblastoma in children: a comparative analysis. *Pediatr Surg Int* 2014;30(3):267–73. doi: 10.1007/s00383-013-3431-4.
- Vo K.T., Matthay K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero., Ambros P.F., Nakagawara A., Miniati D., Wheeler K., Pearson A.D., Cohn S.L., DuBois S.G. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3169–76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621.
- Cardesa-Salzman T.M., Mora-Graupera J., Claret G., Agut T. Congenital cervical neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):785–7. doi: 10.1002/pbc.20190.
- Brown R.E., Harave S. Diagnostic imaging of benign and malignant neck masses in children—a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6(5):591–604. doi: 10.21037/qims.2016.10.10.
- 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. 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.
- NB-2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma/Berthold F. (principal investigator) https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e7671/download7673/NB_2004_1.00_komprimiert_ger.pdf.
- Moukheiber A.K., Nicollas R., Roman S., Coze C., Triglia J.M. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60(2):155–61.
- Okazaki T., Ohshita M., Furukawa M., Ikeda K., Ozaki Y., Lane G.J., Yamataka A. Retropharyngeal neuroblastoma in a neonate: case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 2007;23(10):1023–6. doi:10.1007/s00383-007-1990-y.
- Abramson S.J., Berdon W.E., Ruzal-Shapiro C., Stolar C., Garvin J. Cervical neuroblastoma in eleven infants – a tumor with favorable prognosis. Clinical and radiologic (US, CT, MRI) findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(4):253–7. PMID: 8414748.
- Rubie H., Hartmann O., Michon J., Frappaz D., Coze C., Chastagner P., Baranzelli M.C., Plantaz D., Avet-Loiseau H., Benard J., Delattre O., Favrot M., Peyroulet M.C., Thyss A., Perel Y., Bergeron C., Courbon-Collet B., Vannier J.P., Lemerle J., Sommelet D. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1171–82. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1171.