

Легочные метастазы при нейробластоме у детей

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, В.И. Лихоткина, Г.В. Терещенко, Е.С. Терновская, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, В.Ю. Роцин, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна,
ученый секретарь Института онкологии,
радиологии и ядерной медицины
НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Поражение легких при метастатической форме нейробластомы (НБ) – крайне редкий случай. Такие пациенты имеют худший прогноз и более агрессивный характер течения основного заболевания. В статье представлен анализ эпидемиологических, клинических, визуализационных особенностей и прогноза заболевания в группе пациентов с 4-й стадией НБ и локализацией метастазов в легких, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.2012 по 12.2016 года (60 мес.). Пациенты, стратифицированные на группы риска, получали терапию по модифицированному протоколу NB-2004. Проведены сравнительный анализ пациентов высокой группы риска с метастазами в легкие и без них; оценка общей и бессобытийной выживаемости по методу Каплана–Мейера. Из 132 пациентов с 4-й стадией НБ в 10 (7,5%) случаях было выявлено метастатическое поражение легких (медиана возраста заболевших – 26,4 мес. (от 4,3 до 92,5 мес.)). В группу высокого риска в рамках модифицированного протокола NB-2004 стратифицированы 9 (90%) пациентов; в группу промежуточного риска – 1 (10%). При сравнительном анализе пациентов с 4-й стадией НБ высокой группы риска с метастазами в легкие и без них не было отмечено статистической разницы при сравнении по полу, возрасту, локализации первичной опухоли, статусу гена MYCN, количеству сайтов метастатического поражения. Статистически чаще у пациентов с метастазами в легких отмечали прогрессию заболевания на фоне индукционной терапии ($p = 0,02$). Двухлетняя общая выживаемость в группе пациентов с метастазами в легких была ниже – $50,0 \pm 15,8\%$ против $75,9 \pm 3,9\%$ в группе пациентов без метастазов в легких ($p = 0,045$). В нашем исследовании наличие метастазов в легких встречалось чаще, чем описано в других работах, и является клинически важным, предвещающая плохой прогноз.

Ключевые слова: нейробластома, дети, метастатическое поражение легких, сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином, компьютерная томография, выживаемость.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102

Lung metastases in childhood neuroblastoma

T.V. Shamanskaya, D.Y. Kachanov, V.I. Lihotkina, G.V. Tereschenko, E.S. Ternovaya, A.P. Shcherbakov, Y.N. Likar, V.Y. Roschin, Y.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova, S.R. Varfolomeeva

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Lung metastases in patients with neuroblastoma (NB) are an extremely rare situation. Such patients have a worse prognosis and more aggressive clinical behavior of the underlying disease. This article presents an analysis of the epidemiological, clinical, radiologic features and prognosis of the disease in a group of patients with stage 4 NB and lung metastases. The cohort of NB patients with stage 4 according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) treated in NRC PHOI named after Dmitry Rogachev for the period 01.2012–12.2016 (60 months) was included in the analysis. Patients were stratified and treated according to the modified protocol NB-2004. Comparative analysis of patients with high-risk NB with and without lung metastases was done. Estimated event-free and overall survival were determined using Kaplan–Meier methods. Among 132 patients with stage 4 NB lung metastases were detected in 10 cases, which represented 7.5% of the whole group. The median age of the patients with lung metastases was 26.4 months (range 4.3–92.5). 9 (90%) patients were stratified to high-risk group, 1 (10%) to intermediate risk group. Comparative analysis of patients with stage 4 high-risk NB with and without lung metastases showed no statistical difference in comparison by sex, age, localization of the primary tumor, MYCN status, and the number of metastatic compartments. Progression during induction therapy was more frequent in patients with lung metastases ($p = 0,02$). 2-year overall survival (OS) in the group of patients with lung metastases was lower than in group without metastases to the lung ($50,0 \pm 15,8\%$ vs $75,9 \pm 3,9\%$, $p = 0,045$). In our study, the presence of lung metastases was more common than was described elsewhere and is clinically important because it portends a poor prognosis.

Key words: neuroblastoma, children, lung metastases, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computed tomography, survival.

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, ее доля составляет в структуре заболеваемости 8–10%, а в структуре детской смертности от злокачественных новообразований – 15% [1]. Наиболее частая первичная локализация опухоли – над-

почечники и забрюшинное пространство. Около 50% пациентов на момент постановки диагноза имеют метастатическую форму заболевания [2]. Метастазирование при НБ происходит по лимфатическим путям и кровеносным сосудам. Чаще всего метастазы локализуются в костях, костном мозге, лимфатических

узлах, печени [2]. Наличие метастатического поражения легких в дебюте заболевания – крайне редкий случай. Пациенты с такой локализацией метастазов имеют неблагоприятный прогноз.

В статье представлены результаты исследования когорты пациентов с 4-й стадией НБ с локализацией метастазов в легких и основные характеристики этой группы больных. Проведен сравнительный анализ с группой пациентов без метастазов указанной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 132 пациента с 4-й стадией НБ группы высокого и промежуточного рисков, получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период с января 2012 по декабрь 2016 года (60 мес.). Демографическая и клиническая информация об этих пациентах содержала: пол, возраст, локализацию первичной опухоли, молекулярно-генетический профиль опухоли.

Первичную диагностику проводили лабораторными и визуализационными методами, включая определение уровня онкомаркеров (нейронспецифическая энолаза, ферритин, лактатдегидрогеназа), рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости,

компьютерную томографию (КТ) шеи, органов грудной, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, скintiграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) – выполняли анализ планарных изображений, в ряде случаев проводили однофотонную эмиссионную КТ (ОФЭКТ), скintiграфию с бисфосфонатами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$; морфологическое исследование костного мозга (пункции выполняли из 4 точек).

Диагноз устанавливали на основании международных критериев постановки диагноза «НБ» [3]:

- гистологическое исследование ткани опухоли (с выполнением или без иммуногистохимического исследования и/или повышения уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и/или в моче);

- выявление клеток НБ в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии, и повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в моче и сыворотке крови.

Гистологический диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной гистологической классификации нейробластомы INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) [4].

Проведен анализ молекулярно-генетических маркеров: статус гена *MYCN*, абберации 1p. Статус гена *MYCN* анализировали методами флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полимеразной цеп-

Таблица 1

Характеристика пациентов с 4-й стадией нейробластомы группы высокого и промежуточного рисков с наличием метастазов в легких

Исследуемые параметры		Абс. число	%
Количество случаев		10	100
Распределение по полу, м : д		1 : 1,5	
Медиана возраста (разброс), мес.		26,4 (4,3–92,5)	
Первичная локализация опухоли	надпочечник	5	50
	забрюшинно внеорганно	4	40
	шея	1	10
Статус гена <i>MYCN</i>	выявлена амплификация	6	60
	не выявлена амплификация	4	40
Делеция 1p	выявлена делеция/дисбаланс	4	40
	не выявлена делеция	5	50
	не оценивали	1	10
Группа риска в рамках модифицированного протокола NB-2004	группа промежуточного риска	1	10
	группа высокого риска	9	90
Характеристика метастазов в легких			
Выявление при рентгенографии		2	20
Выявление при КТ		10	100
Клиника дыхательной недостаточности в дебюте заболевания		0	0

ной реакции (ПЦР); статус локуса 1p – методом FISH. Молекулярно-генетические маркеры оценивали на ткани первичной опухоли или на цитологических препаратах костного мозга (при доказанном морфологически поражении).

Выделяли следующие зоны метастатического поражения: костный мозг, кости, отдаленные лимфатические узлы, печень, кожа, центральная нервная система (ЦНС), орбита, легкие и плевра (рассматривали как одну зону) и др.

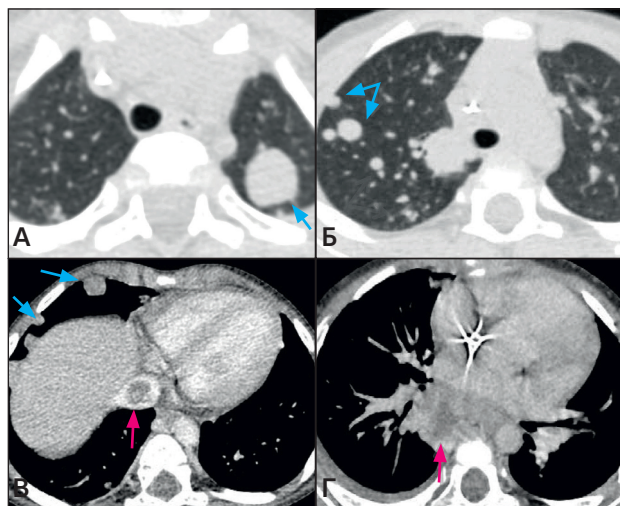
Стадирование проводили в рамках Международной системы оценки стадии при НБ (*International Neuroblastoma Staging System – INSS*) [3].

Стратификацию пациентов на группы риска и терапию осуществляли согласно критериям протокола NB-2004, разработанного немецкой группой по лечению НБ [5].

Статистический анализ. Сравнительный анализ между двумя группами пациентов – с наличием метастазов в легких и без них – проводили с использованием точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Для сравнения использовали следующие параметры: пол, возраст, локализация первичной опухоли, наличие амплификации гена *MYCN* и делеции 1p, количество зон метастатического поражения, ответ на индукционную терапию. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Проводили оценку двухлетней общей (ОВ) и бессобытийной (БВ) выживаемости методом Каплана–Майера. Событием считали прогрессию, рецидив, смерть или развитие второй злокачественной опухоли.

Рисунок 1

Компьютерная томография органов грудной клетки: метастатическое поражение легких у пациентов с нейробластомой, аксиальная проекция: **А** – нативная фаза сканирования; метастаз нейробластомы в S1/S2 сегменте левого легкого; **Б** – нативная фаза сканирования; множественное метастатическое поражение легких; **В** – венозная фаза контрастирования; синие стрелки – субплевральные метастазы нейробластомы, красная стрелка – опухолевый тромбоз НПВ; **Г** – отсроченная фаза контрастирования; красная стрелка – пораженный лимфатический узел с зоной распада



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За исследуемый период зарегистрированы 10 случаев метастатического поражения легких при НБ в группе промежуточного и высокого рисков (7,5% всей исследуемой когорты больных). Отмечено преобладание лиц женского пола; соотношение по полу (м : д) – 1:1,5. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 26,4 мес. (от 4,3 до 92,5 мес.). Наиболее часто первичная опухоль была локализована в области надпочечников – у 5 (50%) пациентов и забрюшинно внеорганно – у 4 (40%); только в 1 (10%) случае опухоль локализовалась в области шеи.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1. В 3 (30%) случаях поражение легких было единственной анатомической областью расположения метастазов. У 7 (70%) пациентов отмечено несколько метастатических сайтов, наиболее частые – кости и костный мозг; у одного из них выявлена редкая локализация метастатических очагов – поражение ЦНС. Неблагоприятные цитогенетические маркеры выявлены у 7 (70%) больных: в 6 (60%) случаях имела место амплификация гена *MYCN* (у 3 пациентов – в сочетании с абберацией 1p); у 1 (10%) – абберация 1p. Следует отметить, что у 3 пациентов был отмечен нормальный статус гена *MYCN* и локуса 1p. В группу высокого риска в рамках модифицированного протокола NB-2004 были стратифицированы 9 (90%) пациентов; 1 (10%) – в группу промежуточного риска (его возраст на момент постановки диагноза – 4,3 мес., заболевание характеризовалось билатеральным поражением надпочечников и множественными сайтами метастатического поражения – костный мозг, кости, печень, легкие). Метастатическое поражение легких отмечено в виде единичного очага размером 14 мм, выявленного по данным КТ.

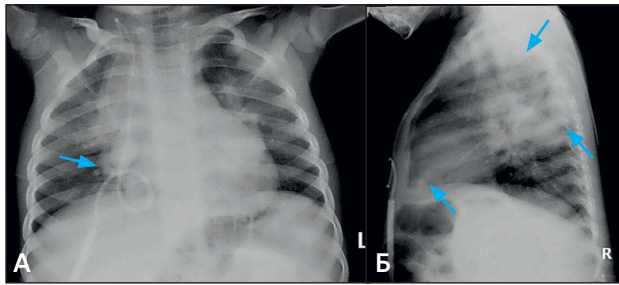
При оценке клинической симптоматики в дебюте заболевания ни у одного больного не было отмечено проявлений дыхательной недостаточности.

Основным визуализационным методом для выявления метастатического поражения легких была КТ органов грудной клетки, позволившая подтвердить поражение легких у всех пациентов (рис. 1). По данным рентгенограммы органов грудной клетки, очаги в легких определяли только в 2 (20%) случаях, при этом метастатическое поражение подтвердили данные КТ (рис. 2). В 8 (80%) случаях очаги в легких при проведении рентгенографии выявлены не были.

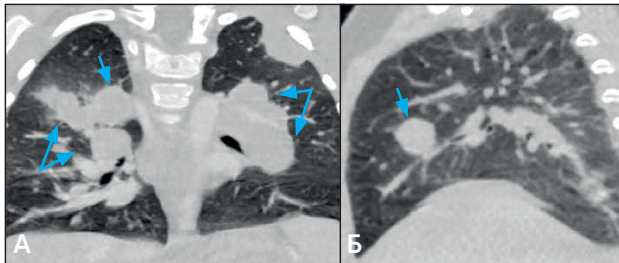
При оценке визуализационных изменений с одинаковой частотой отмечали одно- и двустороннее поражение легких (рис. 1, 3). Чаше изменения в легких имели характер многоочагового поражения – у 6 (60%) пациентов. Размеры выявляемых очагов

Рисунок 2

Рентгенография органов грудной клетки; метастатическое поражение легких при нейробластоме: **А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция: синей стрелкой отмечены метастатические очаги в легочной ткани

**Рисунок 3**

Компьютерная томография: метастатическое поражение легких при нейробластоме, нативная фаза сканирования: **А** – корональная проекция, двустороннее множественное метастатическое поражение легких при НБ; **Б** – сагиттальная проекция, метастаз нейробластомы

**Таблица 2**

Характеристика метастатического поражения легких у пациентов с 4-й стадией нейробластомы, по данным компьютерной томографии

Признак	Абсолютное количество случаев n=10	%
Одностороннее поражение	5	50
Двустороннее поражение	5	50
Один узел	4	40
Несколько узлов	6	60
Размеры макс., мм	от 3 × 3 до 29 × 38	
Наличие кальцинатов в метастазах	1	10
Выявление на рентгенограмме	2	20
Выявление на КТ	10	100
Вовлечение медиастинальных лимфатических узлов	5	50
Вовлечение плевры	10	100
Опухолевый тромбоз, связанный с первичной опухолью	2	20

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с 4-й стадией нейробластомы группы высокого риска с метастазами и без метастазов в легких

Показатель		Метастазы в легких	Отсутствие метастазов в легких	p
Общее количество пациентов, n		9	102	
Распределение по полу (м : д)		0,8 (4 : 5)	1,2 (57 : 45)	0,37
Возраст на момент постановки диагноза (мес.)		26,4 (9,6–92,5)	33,8 (1,8–169,6)	0,57
Локализация первичной опухоли	надпочечник	4	41	0,53 ¹
	забрюшинно внеоргано	4	47	
	средостение	0	9	0,65 ²
	другая	1	5	
Статус гена MYCN	наличие амплификации	6	39	0,12
	отсутствие амплификации	3	57	
Количество зон метастазирования	1	3	12	0,10 ³
	2	1	42	0,44 ⁴
	3	2	37	0,08 ⁵
	4 и более	3	11	
Ответ на индукционную терапию ⁶	ПО/ОХЧО	2	43	
	ЧО/стабилизация/смешанный	3	46	0,02 ⁷
	прогрессирование	4	12	

¹ Сравнение пациентов с поражением надпочечников и другими локализациями; ² сравнение пациентов с поражением надпочечников, забрюшинного пространства и других локализаций; ³ сравнение пациентов с 1 и ≥ 2 зонами метастазирования; ⁴ сравнение пациентов с 1–2 и ≥ 3 зонами метастазирования; ⁵ сравнение пациентов с 1–3 и ≥ 4 зонами метастазирования; ⁶ из оценки ответа на индукционную терапию исключен 1 пациент, погибший на данном этапе терапии; ⁷ сравнение пациентов с прогрессированием и другими вариантами ответа.

колебались от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (3–38 мм). Только в 1 (10%) случае отмечено наличие кальцинатов.

Интересным наблюдением стало выявление у 2 (20%) больных опухоль-ассоциированного тромбоза нижней полой вены (рис. 1). Возраст одного из этих детей на момент постановки диагноза НБ составил 64 мес., что значительно превышало медиану возраста у пациентов с нейрогенными опухолями. Полная характеристика рентгенологических данных представлена в таблице 2.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ была выполнена у 8 (80%) из 10 пациентов. У 5 (63%) из них патологическое накопление в легких было визуализировано при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ на планарных и/или совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображениях (рис. 4); у 3 (37%) очагов патологического накопления в легких при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ не выявили, но, по данным КТ, у них определялись небольшие очаги (до 7 мм в диаметре).

При анализе исходов только один пациент, стратифицированный в группу промежуточного риска, на момент написания настоящей публикации был жив без событий, завершив программную терапию. У этого ребенка достигнута санация метастазов в легких на фоне индукционной терапии.

Рисунок 4

Метастатические очаги в легких у пациента с 4-й стадией нейробластомы при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ: А – планарные изображения; Б – ОФЭКТ/КТ изображения

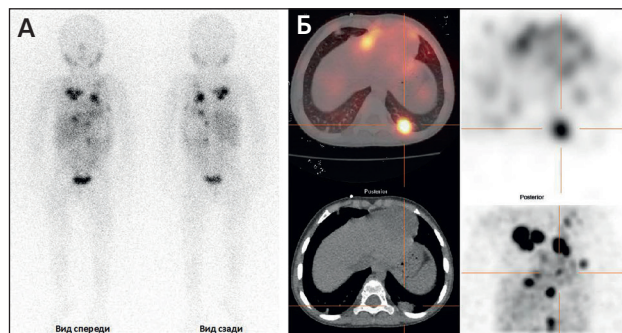


Таблица 4

Бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость. Сравнительный анализ в группах пациентов с 4-й стадией нейробластомы с метастазами и без метастазов в легких

Двухлетняя выживаемость	Пациенты с метастазами в легких, %	Пациенты без метастазов в легких, %	P
Все пациенты			
БСВ	40,0 ± 15,4	46,1 ± 4,7	0,37
ОВ	50,0 ± 15,8	75,9 ± 3,9	0,045
Группа высокого риска			
БСВ	33,3 ± 15,7	40,4 ± 5,0	0,31
ОВ	44,4 ± 16,5	70,6 ± 4,6	0,059

В когорте пациентов группы высокого риска с метастазами в легких на фоне проведения индукционной терапии у 4 детей отмечено прогрессирование основного заболевания. Медиана наблюдения – 17,2 мес. (от 0,9 до 36,3 мес.). Живы без событий 3 (30%) пациента; у 7 (70%) больных были отмечены неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессирования основного заболевания, повлекшие их гибель.

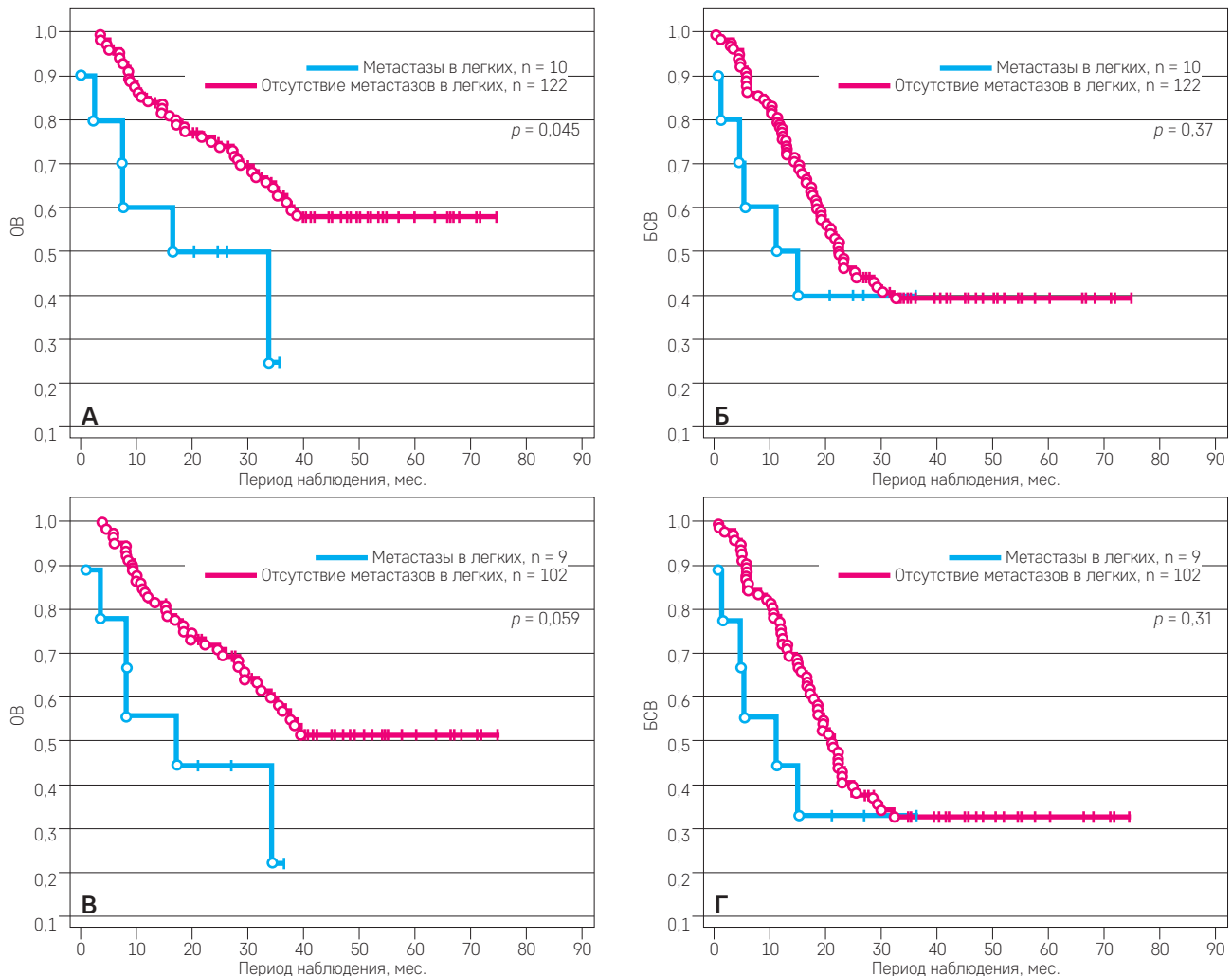
При сравнительном анализе двух когорт пациентов группы высокого риска с наличием метастазов в легких и без таковых не было отмечено статистически значимой разницы при распределении по полу и возрасту на момент постановки диагноза, по локализации первичной опухоли, статусу гена *MYCN*, количеству сайтов метастатического поражения (табл. 3). У пациентов с метастазами в легких статистически чаще отмечали прогрессию заболевания на фоне индукционной терапии по сравнению с группой пациентов без метастазов в легких ($p = 0,02$) (табл. 3). Двухлетняя БСВ пациентов с 4-й стадией группы высокого и промежуточного рисков с метастазами в легких составила $40,0 \pm 15,4\%$; без метастазов – $46,1 \pm 4,7\%$ ($p = 0,37$); двухлетняя ОВ пациентов с метастазами в легких – $50,0 \pm 15,8\%$; без метастазов – $75,9 \pm 3,9\%$ ($p = 0,045$) (табл. 4, рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Легкие – наиболее характерная локализация отдаленных метастазов у пациентов с большинством экстракраниальных солидных опухолей. Метастатическое поражение легких при таких солидных опухолях, как саркома Юинга и нефробластома, наблюдается у 50–80% всех пациентов с диссеминированными формами заболевания. Напротив, поражение органов грудной клетки при НБ достаточно редкое явление, которое включает поражение паренхимы легкого, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, а также прямое распространение опухоли из первичного очага. В настоящем исследовании опи-

Рисунок 5

Бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость: сравнительный анализ в группах пациентов с 4-й стадией нейробластомы с метастазами и без метастазов в легких: **А** – двухлетняя ОВ (группа промежуточного и высокого рисков); **Б** – двухлетняя БСВ (группа промежуточного и высокого рисков); **В** – двухлетняя ОВ (группа высокого риска); **Г** – двухлетняя БСВ (группа высокого риска)



саны случаи метастатического поражения легких у пациентов с диссеминированной формой НБ.

Частота встречаемости метастазов в легких при НБ, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 4% [6–8]. Ввиду редкости данной локализации метастазов при НБ в зарубежной и особенно отечественной литературе встречается незначительное количество описаний небольших групп пациентов и отдельных клинических наблюдений. В нашем исследовании метастатическое поражение легких выявлено в 10 случаях, что составило 7,5% всех больных с НБ 4-й стадии. Данные о распространенности легочных метастазов получены в исследованиях, проводившихся на протяжении нескольких декад, что однозначно влияло на доступность КТ органов грудной клетки. При этом, как указывают иностранные авторы, частота выявления метастазов может быть выше при обязательном выполнении КТ органов грудной клетки всем пациентам с НБ. В описанной нами когорте пациентов выполнение КТ органов грудной клетки с контрастным усилением входило в обяза-

тельный диагностический алгоритм у больных с верифицированным диагнозом «НБ». Международные рекомендации относительно инициальной диагностики НБ допускают выполнение рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с локализацией опухоли вне заднего средостения, при этом КТ органов грудной клетки может быть зарезервирована на случай выявления изменений при рентгенографии или для пациентов с локализацией первичной опухоли в средостении [9]. Наш собственный опыт диктует необходимость проведения КТ органов грудной клетки всем пациентам, что позволяет выявлять небольшие МИБГ-негативные опухолевые очаги, включая внутригрудные лимфатические узлы и легочные метастазы, как представлено в данном исследовании.

Причины значительно меньшей частоты поражения легких у пациентов с диссеминированными формами НБ точно не известны. Вероятнее всего, редкость метастатического поражения легких при НБ обусловлена влиянием микроокружения легочной паренхимы на клетки НБ [10].

Поражение легких при НБ можно классифицировать на три типа: прямое распространение в легочную ткань от первичного очага, расположенного в грудной клетке, гематогенное и лимфогенное распространение [11]. Характерные признаки метастатического поражения легких при гематогенном пути распространения: множественный характер поражения очагами округлой формы, гомогенной структуры, различных размеров, расположенных в основном по периферии легких; при лимфогенном пути распространения метастазы чаще визуализируются как участки диффузного уплотнения легочного интерстиция [12]. У 2 (20%) больных в нашем исследовании отмечено наличие тромбоза крупных сосудов, связанных с первичной опухолью, что может указывать на возможный гематогенный путь диссеминации с формированием метастазов в легких; у одной пациентки – тромбоз нижней полой вены, что подчеркивает гематогенный путь распространения метастазов; возраст этой больной превышал медиану возраста заболевших НБ, что подтверждают данные литературы.

При рентгенологическом исследовании легких мультиспиральная КТ (МСКТ) обладает более высокой чувствительностью в выявлении очаговых поражений легких по сравнению с рентгенологическим методом за счет возможности получать тонкие срезы при исследовании органов грудной клетки у детей. Однако, учитывая, что метастазы в легких при НБ зачастую имеют средние и крупные размеры, а также множественный характер, они могут быть диагностированы и при рентгенологическом исследовании легких. Преимущество КТ состоит в возможности четко визуализировать очаговое поражение легких, даже мелкокалиберное, на начальном этапе развития. В нашем исследовании метастазы в легких были выявлены при выполнении рентгенографии только у 2 (20%) больных, что еще раз подчеркивает важность проведения КТ органов грудной клетки у пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «НБ».

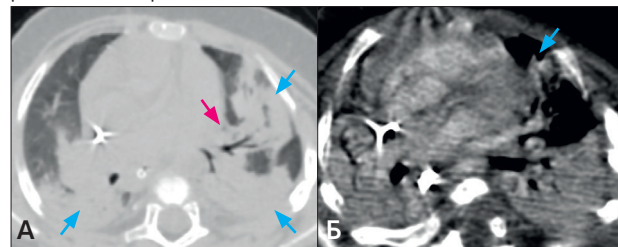
Метастатическое поражение легких при НБ часто носит множественный билатеральный характер, иногда в виде милиарной диссеминации, очаги чаще всего имеют округлую форму с ровными четкими краями и гомогенную структуру без наличия кальцинатов. *B.F. Kammen и соавт.* в своем исследовании 17 пациентов с метастатическим поражением легких при НБ установили, что метастазы НБ в легких чаще представлены несколькими очагами, которые могут располагаться во всех отделах легких с небольшим превалированием в области базальных отделов, имеют размеры от 0,5 до 1,0 см (максимально – до 3 см), однородную структуру. При этом в 35% случаев была установлена лимфаденопатия и в 41% – утолщение плевры при наличии субплевральных очагов [7].

Данные визуализации (КТ органов грудной клетки) в нашей группе больных коррелировали с описанными в литературе. В 50% случаев было отмечено двустороннее поражение легких, чаще с наличием множественных узлов; кальцинаты в метастатических очагах имелись лишь у 1 (10%) пациента.

Поскольку поражение легких при НБ – редкая ситуация, большого внимания заслуживает дифференциальная диагностика образований в легких, которую следует проводить между специфическим метастатическим поражением, прямым распространением опухоли из первичного очага, локализованного в заднем средостении, и, например, неспецифическими изменениями, воспалительной инфильтрацией или грибковым поражением (рис. 6). Учитывая, что при НБ для подтверждения наличия метастазов в легких не требуется их гистологическая верификация, качество визуализационных методов исследования играет чрезвычайно важную роль. В сомнительных случаях необходимо проводить референс результатов КТ в федеральных учреждениях для подтверждения/опровержения метастатического поражения легких.

Рисунок 6

Компьютерная томография органов грудной клетки: пневмония у пациента 3 мес. с диагнозом «нейробластома»: А – на фоне участков легочной инфильтрации (синяя стрелка) определяется симптом «воздушной бронхограммы» (красная стрелка); Б – участок неравномерного накопления контрастного препарата (синяя стрелка)



При проведении дифференциальной диагностики, особенно в случае лимфогенного распространения, метастазы НБ необходимо дифференцировать с интерстициальными воспалительными процессами в легких. Это может вызвать затруднения, так как пациенты данной группы, зачастую с компрометированной иммунной системой, подвержены таким заболеваниям. Помимо интерстициального процесса в легких, метастазы НБ следует дифференцировать с другими очаговыми поражениями легких, особенно при наличии атипичной рентгенологической картины. К атипичным проявлениям легочных метастазов относят: кальцификацию, кавитацию, кровоизлияние, опухолевый тромбоз и вторичный пневмоторакс.

Кальцинаты в структуре очага в легких чаще указывают на доброкачественную природу изменений (например, гранулемы или гамартомы), однако метастазы остеосаркомы или хондросаркомы часто тоже содержат кальцинаты, кроме того, вторичный

пневмоторакс – характерный признак метастазов остеосаркомы. Иногда метастазы в легких при КТ-исследовании имеют симптом «хало» – зону плотности «матового стекла», окружающую очаг уплотнения в легком вследствие кровоизлияния, что не является специфическим признаком и может быть диагностировано при таких состояниях, как инвазивный аспергиллез легких, кандидоз, гранулематоз Вегенера и специфическое поражение легких при лимфоме, а также при ангиосаркоме [13]. В данном случае тщательный анализ анамнеза заболевания и оценка очагов в динамике на фоне терапии будут иметь решающее значение при дифференциальной диагностике. Опухолевый тромбоз чаще всего диагностируется в артериях малого и среднего калибров. При рентгенологическом исследовании опухолевый тромбоз можно заподозрить по косвенным признакам, а при МСКТ может визуализироваться отсроченное контрастирование сосудов, дефект контрастирования субсегментарных артерий. Наиболее часто опухолевый тромбоз выявляют при злокачественных опухолях печени, почечно-клеточном раке и хориокарциномах.

Благодаря высокой чувствительности и специфичности скintiграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , или ^{131}I ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ –МЙБГ), широко используется для диагностики, стадирования/рестадирования, диагностики рецидива, планирования и проведения терапии у пациентов с НБ [14, 15]. МЙБГ как структурный аналог норэпинефрина специфически захватывается переносчиками норэпинефрина и накапливается в цитоплазме и митохондриях клетки. Учитывая, что большинство клеток НБ экспрессируют переносчики норэпинефрина, МЙБГ становится препаратом выбора для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ [16, 17].

В норме физиологическое накопление ^{123}I –МЙБГ определяется в слюнных железах, слизистой носа, сердце, печени, кишечнике и мочевом пузыре (накопление в мочевом пузыре связано с выведением препарата) (рис. 7) [18, 19]; редко оно может определяться в слезных железах и буром жире (чаще в над- и подключичной областях) и очень редко – в легких [19–22]. Физиологическое накопление ^{123}I –МЙБГ в щитовидной железе визуализируется при неправильной подготовке пациента к исследованию (неполная блокада щитовидной железы). После выполнения адреналэктомии у пациента физиологическое накопление ^{123}I –МЙБГ может визуализироваться в оставшемся надпочечнике [23, 24].

К сожалению, кроме физиологического и патологического (в первичном образовании и/или метастазах) накоплений ^{123}I –МЙБГ, встречаются ложноположительные результаты, связанные с так называемым неспецифическим накоплением радиофармпрепарата: при ателектазе легкого [25], пневмонии [26],

фокально-нодулярной гиперплазии печени [27], радиационных повреждениях печени [28], большой дополнительной доле селезенки [29], очаговом пиелонефрите [30], сосудистых мальформациях [31, 32]. Для дифференциальной диагностики между физиологическим/патологическим и «неспецифическим» накоплением всегда необходимо выполнять протокол ОФЭКТ/КТ области интереса с дальнейшим скрупулезным анализом полученных совмещенных изображений.

Из-за редкого физиологического накопления ^{123}I –МЙБГ в легких любое накопление радиофармпрепарата в проекции гемиторакса, визуализируемое на планарных изображениях, требует тщательной оценки такого очага.

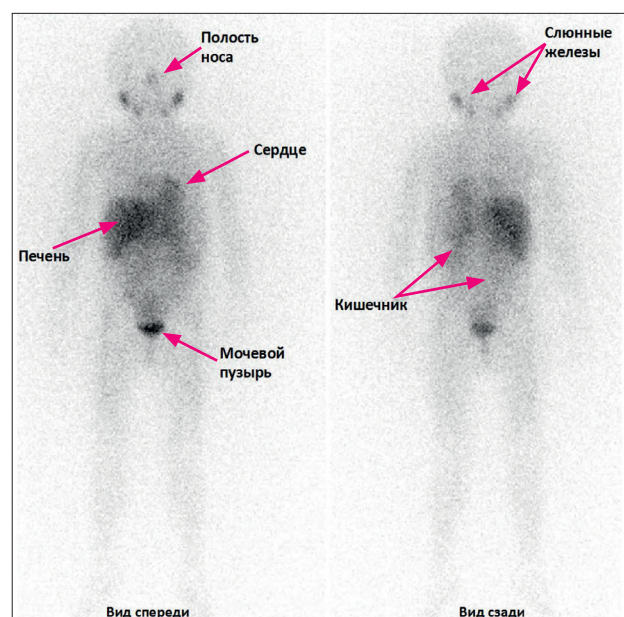
Дифференциально-диагностический ряд включает:

- НБ заднего средостения (первичный очаг);
- метастазы НБ в костях и мягких тканях грудной клетки;
- метастатическое поражение лимфатических узлов средостения при НБ;
- метастатическое поражение легких при НБ;
- неспецифическое накопление ^{123}I –МЙБГ в очагах легких (при наличии патологии, приводящей к нарушению воздушной проводимости) (рис. 8);
- физиологическое накопление радиофармпрепарата (чаще диффузное накопление низкой интенсивности).

Однако в ряде случаев возникают сложные дифференциальные моменты. Так, у пациента в возрасте 3 мес. с диагнозом «НБ», получавшего лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, при

Рисунок 7

Физиологическое распределение радиофармпрепарата на планарных изображениях при скintiграфии с ^{123}I –МЙБГ



проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ было выявлено накопление радиофармпрепарата в проекции правого и левого гемиторакса (больше справа), что могло указывать на специфический характер поражения легких метастазами НБ (рис. 8). Однако при проведении контрольной КТ в данном очаге было отмечено неравномерное накопление контрастного препарата, а в зонах инфильтрации прослеживалась «воздушная бронхограмма», что в большей степени соответствовало пневмонии.

Учитывая, что биопсия выявленных очагов в легких при НБ – нестандартная процедура, и в подавляющем большинстве случаев пациенты имеют много сайтов метастатического поражения или наличие амплификации гена *MYCN*, а следовательно, наличие/отсутствие метастазов в легких не влияет на стадию заболевания и выбор группы риска, важным диагностическим моментом является правильная интерпретация данных КТ органов грудной клетки командой опытных рентгенологов; в данном случае подспорьем становится диагностическая сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Однако все выявленные очаги сле-

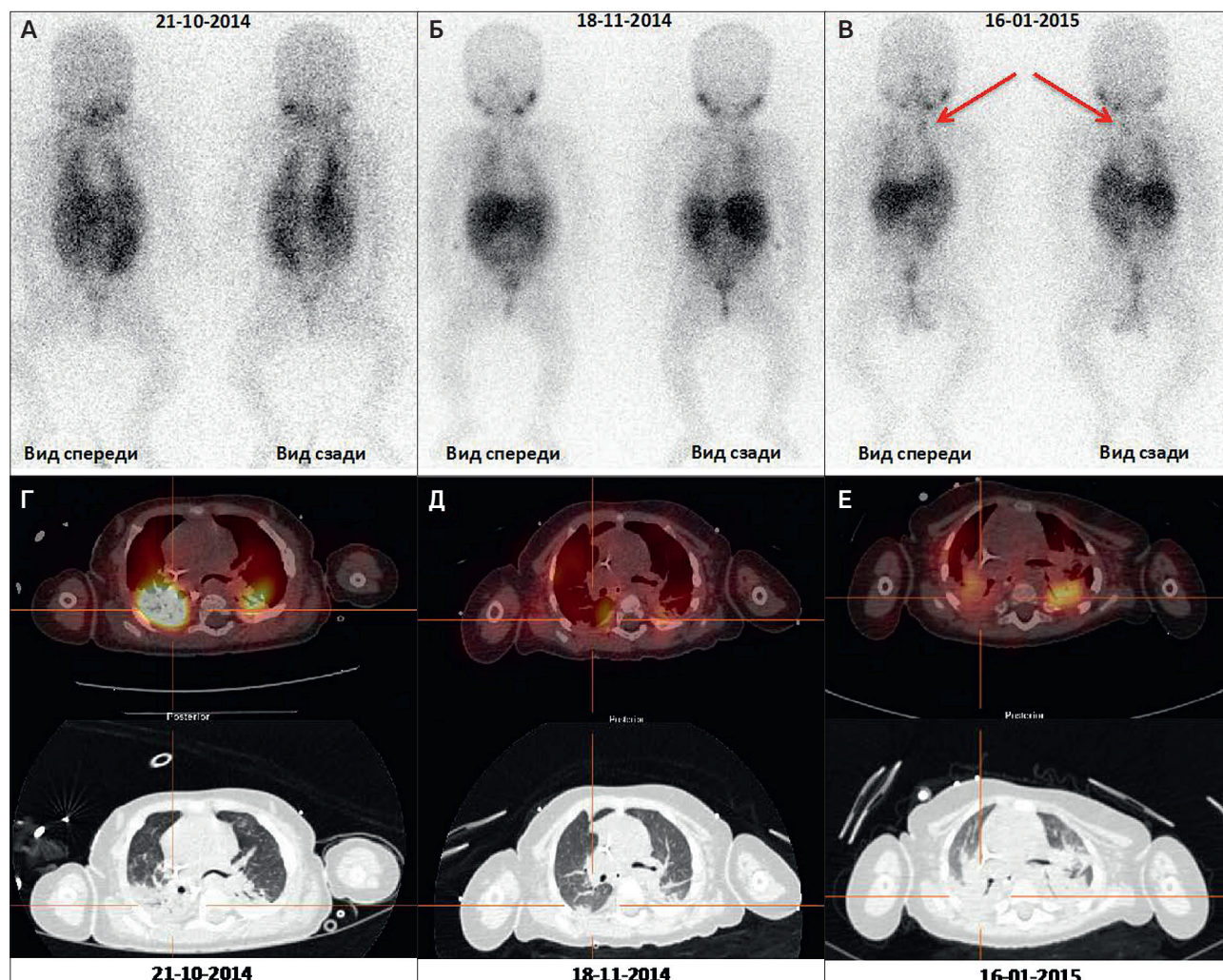
дует интерпретировать очень аккуратно, особенно в тех случаях, когда выявление очагов в легких у пациента с НБ – единственный сайт метастазирования, и это влияет на выбор терапевтической тактики. Всегда надо проводить дифференциально-диагностический поиск в контексте с клиническим течением заболевания, сопутствующей патологией и окончательное суждение о характере изменений в легких принимать в ходе совместного обсуждения с врачами визуализационной службы, врачами – детскими онкологами и врачами инфекционного контроля.

В нашем исследовании из трех пациентов, у которых легкие были единственным сайтом метастазирования, у двоих отмечена амплификация гена *MYCN*, и трактовка изменений в легких не влияла на то, что пациентов отнесли к группе высокого риска. У одного пациента метастазы в легких были единственной областью метастазирования, но типичная рентгенологическая картина (КТ) и оценка визуализации в динамике не вызывали сомнений о характере изменений в легких.

При анализе литературных данных, полученных на большой когорте больных с НБ и метастазами в

Рисунок 8

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ: неспецифическое накопление ^{123}I -МЙБГ в легких у пациента с нейробластомой шеи и двусторонней полисегментарной пневмонией (А, Б, В – планарные изображения; Г, Д, Е – ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения)



легких, отмечено, что в группе пациентов с 4-й стадией НБ и метастазами в легких первичная опухоль чаще локализовалась в надпочечниках; амплификацию гена *MYCN* выявляли статистически значимо чаще; такие больные имели худшие показатели как БСВ, так и ОВ [33]. В нашем исследовании, несмотря на то что у половины больных первичный очаг был локализован в области надпочечников, статистической разницы с больными с 4-й стадией группы высокого риска без метастазов в легких отмечено не было. Аналогичная закономерность отмечена и для неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров опухоли – амплификации гена *MYCN*. В нашей когорте амплификация гена *MYCN* была выявлена у большинства (60%) пациентов, тем не менее статистически значимой разницы с группой больных без метастазов в легких не отмечено. Отсутствие статистически значимых различий могло быть обусловлено относительно небольшой выборкой пациентов с легочными метастазами.

Согласно литературным данным, у пациентов с локализацией первичной опухоли в заднем средостении частота встречаемости легочных метастазов ниже, чем при других локализациях, что рассматривается как подтверждение более благоприятного течения заболевания у данной группы пациентов [33]. В нашем исследовании не выявлено ни одного больного с первичным очагом в средостении, однако в одном случае имелось первичное поражение шеи.

Отмечена интересная особенность – ассоциация между наличием легочных метастазов и другой редкой их локализацией – ЦНС. В исследуемой нами группе у одного больного с метастазами в легких наблюдалось не только наличие метастатического поражения костей, костного мозга, но и ЦНС [6].

Прогноз в группе пациентов с 4-й стадией НБ и метастазами в легких, как сказано выше, хуже. Так, анализ базы данных проекта INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*) продемонстрировал, что 5-летняя ОВ в группе пациентов с легочными метастазами составила $34,5 \pm 6,8\%$ против $44,7 \pm 1,3\%$ у пациентов без поражения легких ($p = 0,0002$) [33]. Однако в мультивариантном анализе наличие легочных метастазов не рассматривалось как независимый неблагоприятный прогностический фактор. Интересным и клинически важным результатом настоящего исследования стало подтверждение повы-

шенной частоты прогрессирования заболевания на фоне индукционной терапии у пациентов с наличием метастазов в легких. Аналогичное наблюдение на большей группе пациентов было сделано при анализе базы данных INRG. Риск ранних событий и ранней смерти был значимо выше у пациентов с легочными метастазами: отношение рисков – 1,52 (95%-й ДИ: 1,19–1,93) для БСВ и 1,62 (95%-й ДИ: 1,26–2,08) для ОВ [33].

ВЫВОДЫ

Метастатическое поражение легких при НБ – крайне редкий случай, возможно, обусловленный микроокружением легочной паренхимы, что требует проведения дальнейших исследований. КТ органов грудной клетки и скintiграфия с ^{123}I -МИБГ – стандарт диагностики, однако требуется тщательный анализ, обсуждение и корректная интерпретация полученных изображений. Для оценки клинических, анатомических и биологических характеристик НБ с метастазами в легких необходим анализ на большей когорте больных, но уже сейчас очевидно, что эта категория пациентов имеет худший прогноз и повышенный риск первично-рефрактерного течения заболевания. Дальнейшие исследования в этой области, обобщение данных различных центров помогут не только в анализе дополнительных характеристик опухоли, но и в разработке новых подходов к терапии.

Авторы выражают благодарность врачам – детским гематологам/онкологам региональных медицинских учреждений, которые принимают участие в мультицентровой работе группы по изучению и лечению нейробластомы на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и вносят неоценимый вклад в ведение данной группы больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Д.Ю. Качанов <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Г.В. Терещенко <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Е.С. Терновая <http://orcid.org/0000-0002-9226-0676>

Ю.В. Ольшанская <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Т.В. Шаманская <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Goodman M.T., Gurney J.G., Smith M.A., Olsham A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., et al, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute 1999; 65–72.
- Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: *Neuroblastoma*. Cheung N.K., Cohn S. eds. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2005:63–86.

3. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11(8): 1466–77.
4. Shimada H., Umehara S., Monobe Y., Hachitanda Y., Nakagawa A., Goto S., et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451–61.
5. NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
6. DuBois S.G., Kalika Y., Lukens J.N., Brodeur G.M., et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 May-Jun; 21 (3): 181–9.
7. Kammen B.F., Matthay K.K., Pacharn P., Gerbing R., et al. Pulmonary metastases at diagnosis of neuroblastoma in pediatric patients: CT findings and prognosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Mar;176(3):755–9.
8. Cowie F., Corbett R., Pinkerton C.R. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Jun; 28(6): 429–32.
9. Brisse H.J., McCarville M.B., Granta C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., Giammarile F., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261 (1): 243–57.
10. De la Monte S.M., Moore G.W., Hutchins G.M. Nonrandom distribution of metastases in neuroblastic tumors. *Cancer* 1983 Sep 1; 52 (5): 915–25.
11. Stigall R., Smith W.L., Franken E.A., Smith J.A., Crussi F.G. Intrapulmonic metastatic neuroblastoma. *Ann Radiol (Paris)*. 1979 Mar-Apr; 22 (2–3): 223–7.
12. Towbin R., Gruppo R.A. Pulmonary metastases in neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 1982 Jan; 138 (1): 75–8.
13. Seo J.B., Im J.G., Goo J.M., Chung M.J., Kim M.Y. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001 Mar-Apr; 21 (2): 403–17.
14. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 784–90.
15. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 345–53.
16. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (5): 324–33.
17. Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., et al. Semiquantitative MIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Nucl Med* 2013; 54 (4): 541–8.
18. Nakajo M., Shapiro B., Copp J., et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24 (8): 672–82.
19. Parisi M.T., Sandler E.D., Hattner R.S. The biodistribution of metaiodobenzylguanidine. *Semin Nucl Med* 1992; 22 (1): 46–8.
20. Okuyama C., Sakane N., Yoshida T., et al. (123)I- or (125) I-metaiodobenzylguanidine visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med* 2002;43(9): 1234–40.
21. Okuyama C., Ushijima Y., Kubota T., et al. 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med* 2003; 44 (9): 1421–5.
22. Gelfand M.J. 123I-MIBG uptake in the neck and shoulders of a neuroblastoma patient: damage to sympathetic innervation blocks uptake in brown adipose tissue. *Pediatr Radiol* 2004; 34 (7): 577–9.
23. Bonnin F., Lumbroso J., Tenenbaum F., Hartmann O., Parmentier C. Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 1994; 35 (5): 803–10.
24. Paltiel H.J., Gelfand M.J., Elgazzar A.H., et al. Neural crest tumors: I-123 MIBG imaging in children. *Radiology* 1994; 190(1): 117–21.
25. Acharya J., Chang P.T., Gerard P. Abnormal MIBG uptake in a neuroblastoma patient with right upper lobe atelectasis. *Pediatr Radiol* 2012; 42 (10): 1259–62.
26. Schindler T., Yu.C., Rossleigh M., Pereira J., Cohn R. False-positive MIBG uptake in pneumonia in a patient with stage IV neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 2010; 35 (9): 743–5.
27. Kulatunge C.R., Son H. False-positive 123I-MIBG scintigraphy due to multiple focal nodular hyperplasia. *Clin Nucl Med* 2013; 38 (12): 976–8.
28. Yang J., Codreanu I., Servaes S., Zhuang H. Persistent intense MIBG activity in the liver caused by prior radiation. *Clin Nucl Med* 2014; 39 (10): 926–30.
29. Granata C., Carlini C., Conte M., Claudiani F., Campus R., Rizzo A. False positive MIBG scan due to accessory spleen. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37 (2): 138–9.
30. Jacobs A., Lenoir P., Delree M., Ramet J., Piepsz A. Unusual Tc-99m MDP and I-123 MIBG images in focal pyelonephritis. *Clin Nucl Med* 1990; 15 (11): 821–4.
31. Frappaz D., Giammarile F., Thiesse P., et al. False positive MIBG scan. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29 (6): 589–92.
32. Rottenburger C., Juettner E., Harttrampf A.C., Hentschel M., Kontny U., Roessler J. False-positive radioiodinated metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) accumulation in a mast cell-infiltrated infantile haemangioma. *Br J Radiol* 2010; 83 (992): e168–e171.
33. DuBois S.G., London W.B., Zhang Y., Matthay K.K., et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51 (5): 589–92.