

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 10.08.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Билатеральная адrenaльная нейробластома: клиническая картина, подходы к диагностике, терапии и результаты лечения

Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко,
Ю.Н. Ликарь, А.Е. Друй, В.Ю. Рошин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Андреева Наталья Александровна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии, младший
научный сотрудник отдела исследований
эмбриональных опухолей и лаборатории
молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andreeva793@bk.ru

Билатеральная адrenaльная нейробластома (БАНБ) встречается крайне редко, чаще развивается у детей младшего возраста и имеет определенные клинические характеристики и благоприятный прогноз в отличие от унилатеральной адrenaльной нейробластомы (НБ). В статье представлен анализ 29 случаев БАНБ у детей за период с апреля 2012 г. по декабрь 2018 г., проходивших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Билатеральное поражение надпочечников было установлено на основании анализа/оценки результатов всех инструментальных методов исследования. Дополнительно был проведен ретроспективный анализ данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, скintiграфии с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I (¹²³I-МИБГ). Учитывая порог чувствительности ¹²³I-МИБГ-скintiграфии, для уточнения диагноза проводился референс визуализации опытным врачом-рентгенологом. Терапия проводилась согласно риск-адаптированному протоколу NB-2004. В статье проанализированы особенности клинической презентации заболевания, возраст на момент постановки диагноза, время от начала заболевания до постановки диагноза, наличие/отсутствие жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), надпочечниковой недостаточности, тактика ведения (в том числе особенности хирургического подхода) и результаты терапии. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1,9 месяца. Пациенты были разделены на 3 группы: дети с локальной стадией БАНБ, больные с истинно 4-й стадией заболевания и пациенты с 4S стадией. Преобладали пациенты с метастатической формой заболевания, преимущественно за счет 4S стадии (55%, $n = 16$). Для подтверждения поражения второго надпочечника, учитывая низкую чувствительность МИБГ-скintiграфии при опухолях небольших размеров (менее 2 см), следует прибегать к комплексной оценке результатов инструментального исследования при БАНБ. Около половины всех пациентов с БАНБ имели клиническую симптоматику на момент диагностики заболевания (48%), связанную с наличием опухолевой массы в забрюшинном пространстве и массивной гепатомегалией вследствие метастатического поражения печени. Развитие ЖУС наблюдалось у 34% пациентов. Одной из особенностей при БАНБ было частое развитие надпочечниковой недостаточности (41%) вследствие поражения обоих надпочечников, что необходимо учитывать во время обследования и терапии. В связи с неизбежным развитием надпочечниковой недостаточности при двустороннем радикальном удалении опухоли хирургическое лечение таких пациентов требует индивидуального подхода. Двусторонняя туморадреналэктомия не рекомендуется и может быть предпринята после междисциплинарного обсуждения при неблагоприятном течении заболевания, например, при рецидиве. Несмотря на развитие событий (прогрессии), прогноз при БАНБ оказывается благоприятным. Трех- и пятилетняя бессобытийная выживаемость при БАНБ составила $86 \pm 6,4\%$. Трех- и пятилетняя общая выживаемость – 100%. Анализ пациентов с БАНБ показал более благоприятное течение опухолевого процесса, что может быть основанием для отнесения их в особую группу. Учитывая объем поражения, особенности стадирования, а также частое развитие надпочечниковой недостаточности, стандартное обследование должно быть дополнено эндокринологическим мониторингом, а хирургические подходы должны выбираться исходя из особенностей каждого случая.

Ключевые слова: нейробластома, билатеральная нейробластома, дети, надпочечниковая недостаточность

Андреева Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 66–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Bilateral adrenal neuroblastoma: clinical presentation, diagnostic and therapeutic approaches, treatment results

N.A. Andreeva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar, A.E. Druy, V.Yu. Roshchin, M.Ya. Yagdarov, T.V. Shamanskaya

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

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.08.2020

Accepted 15.09.2020

Bilateral adrenal neuroblastoma (BANB) is a very rare entity. It is more common in young children and has certain clinical features. Patients with BANB have a more favorable prognosis than patients with unilateral adrenal neuroblastoma (NB). The article presents an analysis of 29 cases of BANB in children who underwent treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The analysis was performed for the period from April 2012 to December 2018. Bilateral adrenal involvement was diagnosed on the basis of analysis/assessment of the results of all relevant imaging and instrumental tests. Additionally, we performed a retrospective analysis of the findings of computed tomography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG). In view of ^{123}I -MIBG scintigraphy sensitivity threshold, and in order to confirm the diagnosis, imaging findings were reviewed by an experienced radiologist. The patients received therapy in accordance with the risk-adapted NB-2004 protocol. Here, we analyzed the details of clinical presentation of the disease, age at the time of diagnosis, time from the disease onset to diagnosis, the presence or absence of life-threatening symptoms (LTS) and adrenal insufficiency, the aspects of patient management (including special aspects of surgical treatment), and treatment results. The median age at the time of diagnosis was 1.9 months. The patients were divided into 3 groups: children with localized BANB; children with true stage 4 disease; children with stage 4S disease. Most patients had metastatic NB, whereby stage 4S cases prevailed (55%, $n = 16$). Given the low sensitivity of MIBG scintigraphy for the detection of small tumours (less than 2 cm), one should use a comprehensive approach to the assessment of the results of imaging and instrumental tests in patients with BANB in order to confirm bilateral involvement. At diagnosis, about half of the patients with BANB (48%) had clinical symptoms associated with the presence of a retroperitoneal tumour mass and massive hepatomegaly because of liver metastases. Thirty-four percent of patients developed LTS. One of the typical features of BANB was the frequent development of adrenal insufficiency (in 41% of cases) caused by bilateral adrenal involvement, and this should be taken into account when performing diagnostic investigations and providing treatment to patients. Since bilateral radical resection is associated with the inevitable development of adrenal insufficiency, surgical treatment should be determined on an individual basis. Bilateral adrenalectomy is not generally recommended and can be undertaken after an interdisciplinary discussion in case of unfavourable course of the disease (e.g. in case of recurrence). Even if patients with BANB develop certain complications or events (progression) their prognosis is still good. The three- and five-year event-free survival rates in patients with BANB were $86 \pm 6.4\%$. The three- and five-year overall survival rates were 100%. The analysis of patients with BANB showed that they have a more favourable course of the disease, and this may serve as grounds for assigning such patients into a special group. In view of the degree of tumour extension, the specifics of staging, and frequent development of adrenal insufficiency, standard check-ups should be complemented by endocrine monitoring, and surgical approaches should be chosen on an individual basis.

Key words: neuroblastoma, bilateral neuroblastoma, children, adrenal insufficiency

Andreeva N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 66–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Correspondence:

Natalya A. Andreeva,
a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology, a junior researcher
at the Department of Embryonal Tumour
Research and the Laboratory of Molecular
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: andreeva793@bk.ru

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей, которая составляет 6–10% всех злокачественных новообразований детского возраста [1, 2]. Пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни [3]. НБ развивается из клеток-предшественников симпатической нервной системы. В большинстве случаев НБ развивается из мозгового вещества надпочечников, составляя 47% всех случаев заболевания [4]. Развитие НБ в обоих надпочечниках встречается крайне редко. В мировой литературе на данный момент описаны единичные клинические случаи билатеральной адrenaльной НБ (БАНБ) или небольшие группы [5–10]. Одни из наиболее крупных описаний пациентов с БАНБ опубликованы французскими авторами в 2009 г. (15 случаев за 16 лет наблюдения) [5] и американскими учеными в 2017 г. (32 случая за 39 лет наблюдения) [8].

Исходя из описанных в литературе случаев, БАНБ чаще развивается у детей младшего возраста (до 6 месяцев), имеет определенные клинические характеристики, встречаясь чаще у пациентов с 4S стадией, и благоприятный прогноз в отличие от детей с унилатеральной адrenaльной НБ [5, 8].

В статье представлен анализ случаев БАНБ пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В анализ были включены 29 пациентов с диагнозом НБ с поражением обоих надпочечников за период с апреля 2012 г. по декабрь 2018 г. (80 мес), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Статус пациентов оценивался на 01.12.2019.

Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Для проведения сравнительного анализа пациенты с БАНБ были разделены на 3 группы в зависимости от распространенности опухолевого процесса: 1-я группа – дети с БАНБ с локальной стадией заболевания (1–3-я стадии; $n = 5$); 2-я группа – больные с метастатической формой (4-я стадия; $n = 8$); 3-я группа – пациенты с 4S стадией ($n = 16$).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с БАНБ

Table 1
General characteristics of patients with bilateral adrenal neuroblastoma (BANB)

№	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Пол Sex	Стадия Stage	Группа риска Risk group	ЖУС LTC	Клинические проявления на момент дебюта заболевания Clinical presentation at disease onset	Амплификация МУСН/делеция 1р Amplification MUCN/1p deletion	Надпочечниковая недостаточность Adrenal insufficiency	ПХТ PCHT	ТАЗ 1-сторонняя/ 2-сторонняя Adrenalectomy unilateral/bilateral	ЛТ RT	Ответ Response
1	3,5	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
2	0,9	Мужской Male	4S	Obs	–	–	–/–	–	–	+/–	–	ПО CR
3	1,4	Женский Female	4S	Obs	–	+	Не оценивалась Was not examined	Потерян из-под наблюдения Lost to follow-up	–	–/–	–	– (отказ родителей от выполнения контрольных обследований) – (parents' refusal from control examinations performance)
4	0,5	Мужской Male	4S	Obs/ IR	–	–	–/–	–	+ (прогрессия) + (progression)	+ (прогрессия)/– + (progression)/–	–	Прогрессия Progression
5	3,9	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
6	5,3	Женский Female	4S	Obs	–	–	–/–	+	–	+/–	–	– (отказ родителей от выполнения контрольных обследований) – (parents' refusal from control examinations performance)
7	1,6	Мужской Male	4S	HR	–	–	+/+	+	+	+/–	–	ПО CR
8	0,7	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	+	+	–/–	–	ПО CR
9	1,9	Женский Female	4S	HR	+	–	+/+	–	+	+/–	–	ПО CR
10	3,4	Женский Female	4S	Obs	–	–	–/–	–	–	+/–	–	ПО CR
11	6,1	Мужской Male	4S	Obs/ HR	–	–	–/–	–	+	+/–	–	Прогрессия Progression
12	0,5	Женский Female	4S	Obs	+	+	–/–	+	+	+/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	ЧО PR
13	0,9	Мужской Male	4S	Obs/ Obs	+	+	–/–	–	+ (прогрессия) + (progression)	+ (прогрессия)/– + (progression)/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	Прогрессия Progression
14	1,1	Женский Female	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
15	0,2	Мужской Male	4S	Obs	+	–	–/–	+	+	+/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	ЧО PR
16	1,9	Мужской Male	4S	Obs	–	+	–/–	+	–	–/–	–	ОХЧО VGPR
17	1,7	Женский Female	1	Obs	–	+	Не оценивалась Was not examined	+	–	–/–	–	ПО CR
18	8,8	Мужской Male	2	Obs	+	–	–/–	–	+	+/–	–	ЧО PR

19	0,7	Мужской Male	1	Obs	–	–	Не оценивалась Was not examined	+	–	+/-	–	ПО CR
20	5,8	Мужской Male	3	Obs/ IR	–	+	-/-	+	+ (про- грессия) + (progres- sion)	+/- (прогрес- сия) +/- (progres- sion)	–	Прогрессия Progression
21	0,2	Женский Female	3	Obs	+	+	-/-	+	+	+/-	–	ОХЧО VGPR
22	8,2	Женский Female	4	HR	–	+	+/-	+	+	+/-	–	ПО CR
23	4,3	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	–	+	+/-	–	ЧО PR
24	9,7	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/-	–	ЧО PR
25	1,6	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	+	+	+/-	–	ПО CR
26	2,7	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	*	+	+/-	–	ЧО PR
27	12,6	Мужской Male	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/-	–	ЧО PR
28	1	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	-/-	–	ЧО PR
29	7,8	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/-	–	СО MR

Примечание. Здесь и в табл. 3: Obs – группа наблюдения, IR – группа промежуточного риска, HR – группа высокого риска, ПО – полный ответ, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ЧО – частичный ответ, СО – смешанный ответ, БП – брюшная полость, ТАЗ – туморадреналэктомия, ЖУС – жизнеугрожающее состояние, ПХТ – полихимиотерапия, ЛТ – лучевая терапия; * – однократное снижение кортизола, без заместительной терапии.
Note. Here and in Table 3: Obs – observation group, IR – intermediate risk group, HR – high risk group, CR – complete response, VGPR – very good partial response, PR – partial response, MR – mixed response, Abd. – abdomen, LTC – a life-threatening condition, PCHT – polychemotherapy, RT – radiation therapy; * – a single episode of low cortisol concentration, without replacement therapy.

В этих группах анализировались особенности клинической презентации заболевания, возраст на момент постановки диагноза, время от начала заболевания до постановки диагноза, наличие/отсутствие ЖУС, надпочечниковой недостаточности, тактика ведения (в том числе особенности хирургического подхода) и результаты терапии.

Следует отметить, что к ЖУС относятся тяжелые состояния, развивающиеся вследствие поражения органов и систем органов опухолевым процессом, которые в некоторых случаях выявляются при проведении лабораторно-инструментальных исследований в отсутствии клинической симптоматики.

Всем пациентам выполнялись лабораторные (оценка уровня нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина) и инструментальные исследования.

Для визуализации первичной опухоли использовались методы ультразвуковой (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП)) и лучевой (компьютерная томография (КТ) ОБП с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП с контрастным усилением) диагностики. Результаты анатомической визуализации повторно ретроспективно оценивались опытным рентгенологом для подтверждения билатерального поражения надпочечников.

Для оценки наличия и локализации метастатических очагов выполняли КТ органов грудной клетки и сцинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) в режиме «все тело» с/без дополнительного протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), костно-мозговые пункции

из 4 точек, при необходимости проводили другие дополнительные методы обследования (МРТ подзрительных на поражение анатомических зон). Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ на диагностическом этапе была доступна только для 19/29 (65,5%) пациентов. В дальнейшем исследование было выполнено 28/29 (97%) пациентам. Как и в случае с КТ, была выполнена повторная, ретроспективная оценка изображений сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ опытным врачом-радиологом.

Гистологическое исследование было выполнено инициально – 23/29 (79%) (первичная опухоль – 19/23 (83%), метастазы – 4/23 (17%)), у 3/29 (10,5%) пациентов диагноз был установлен на основании клинического обследования и у 3/29 (10,5%) – по данным миелограммы, где были выявлены типичные агломераты опухолевых клеток. В дальнейшем гистологическое подтверждение НБ было получено в 4/6 (67%) случаях. В 2/6 (33%) других случаях гистологическая верификация диагноза не проводилась в связи с успешным исходом болезни. В 2 случаях диагноз гистологически подтвержден путем получения опухолевого субстрата обоих надпочечников: в одном случае при проведении инициальной операции, в другом – при операции second-look.

Цитогенетические aberrации выявлялись методом флуоресцентной гибридизации *in situ*: 25/29 (86%) пациентам на ткани опухоли/метастаза, 1/29 (3,5%) – на костном мозге, 3 (10,5%) больным не проводилась оценка в связи с отсутствием материала. Цитогенетическое исследование опухоли с обеих сторон было проведено 1 пациенту, различий в результатах не получено.

Стадирование при БАНБ проводилось в соответствии с международными стандартами International Neuroblastoma Staging System (INSS), в которых рекомендуется определять стадию отдельно для каждого надпочечника. Общая стадия заболевания определяется по наиболее пораженному надпочечнику. В диагнозе для указания билатерального поражения надпочечников следует указывать стадию арабскими цифрами с литерой "m", что означает мультифокальную опухоль [11].

Терапия проводилась по модифицированному протоколу Немецкой онкологической группы NB-2004 [12]. В ряде случаев пациентам в тяжелом состоянии с 4S стадией заболевания и массивной гепатомегалией в качестве первого курса ПХТ проводили курсы по схеме карбоплатин/этопозид.

Была выполнена оценка характера (одно-, двусторонняя ТАЭ) и объема (макроскопически радикальная операция, макроскопически остаточная опухоль) хирургического лечения. Объем хирургического вмешательства определялся оперирующим хирургом. Анализ данных проводился ретроспективно по протоколам операции.

Оценка ответа на специфическую терапию проводилась согласно международным критериям [11].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился при помощи набора прикладных программ Microsoft Excel 2010 и программного пакета XL Stat. Для представления буквенных обозначений описательных статистик были использованы медиана и размах.

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера [13].

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза до смерти пациента от любых причин или даты последнего наблюдения больного.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза до неблагоприятного события, под которым понимали прогрессию, рецидив, смерть пациента от любых причин или даты последнего наблюдения пациента.

Под прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага на > 25%; выявление поражения костного мозга клетками НБ в случае, если ранее он не был поражен.

Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у пациента, достигшего ПО по международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов

При анализе всей группы больных на момент постановки диагноза клинические проявления НБ наблюдались у 14/29 (48%) пациентов, у 15/29 (52%) человек опухоль обнаружена случайно, в ходе планового обследования или обследования по поводу других заболеваний.

Развитие ЖУС наблюдалось у 10/29 (34%) пациентов.

Соотношение по полу мальчики:девочки составило 1,0:1,1 (таблица 1).

Медиана возраста на момент постановки диагноза БАНБ составила 1,9 (0,2–12,6) месяца, большинство пациентов 23/29 (73%) были младше 6 месяцев.

Медиана возраста на момент постановки диагноза в 1-й группе пациентов ($n = 5$), отнесенных к локальным стадиям БАНБ, составила 1,7 (0,2–8,8) месяца. В 2/5 (40%) случаях опухоль была обнаружена в ходе проведения планового УЗИ, в том числе УЗИ во время беременности. По поводу появления клинической симптоматики УЗИ выполнялось 3 пациентам: с кишечной непроходимостью, мастоцитозом, тяжелым течением гемолитической болезни новорожденных. Развитие ЖУС имело место у 2/5 (40%) пациентов (компрессия прилежащих органов). Время от первых признаков заболевания до постановки диагноза НБ составило 20 (6–33) дней.

Пациентам 2-й группы ($n = 8$) с 4-й стадией заболевания диагноз устанавливался в возрасте 6,1 месяца (медиана; разброс: 1–12,6 мес). Первые клинические симптомы были связаны с обнаружением метастазов – 2/8 (25%), опухолевого образования в животе – 1/8 (12,5%), с увеличением живота в размерах – 1/8 (12,5%). В остальных случаях заболевание имело бессимптомное течение, опухоль была обнаружена в ходе проведения планового УЗИ – 4/8 (50%), в том числе УЗИ в роддоме – 1/8 (12,5%), УЗИ по поводу течения ротавирусной инфекции – 1/8 (12,5%). ЖУС у пациентов с 4-й стадией заболевания не выявлено. Время от первых признаков заболевания до постановки диагноза составило в среднем 39 (8–88) дней.

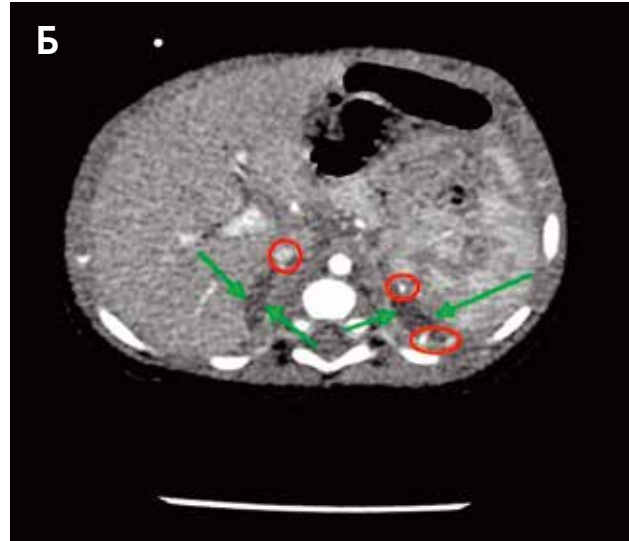
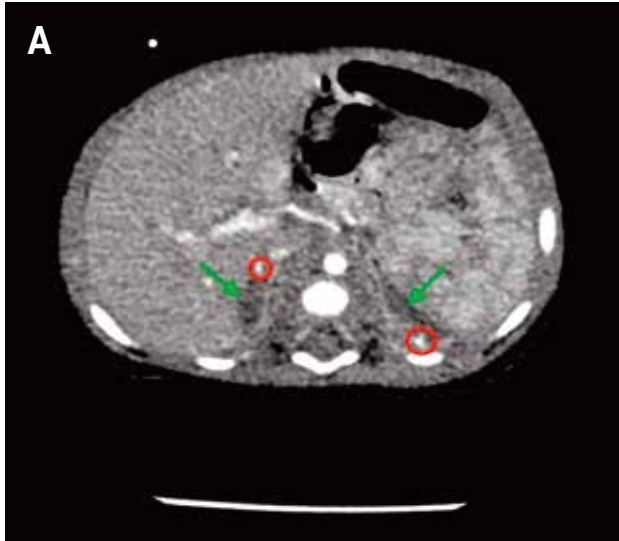
У пациентов 3-й группы ($n = 16$) с 4S стадией клинический диагноз был поставлен в возрасте 1,5 месяца (медиана; разброс: 0,2–6,1 мес). Заболевание манифестировало с увеличения живота в размерах в 4/16 (25%) случаях, появления подкожного метастатического очага – 1/16 (6,25%), ухудшения общего состояния – 2/16 (12,5%). У 9/16 (56,25%) пациентов опухоль обнаружена случайно в ходе проведения скринингового УЗИ (4/9, 45%), УЗИ в роддоме (3/9, 33%), УЗИ во время беременности

Рисунок 1

КТ пациента с 1-й стадией БАНБ: аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые образования (указаны зелеными стрелками). Кругом обозначены кальцинаты в структуре патологических образований

Figure 1

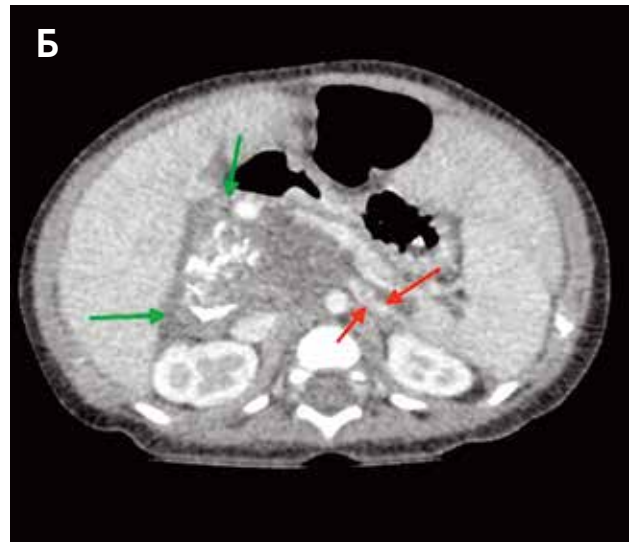
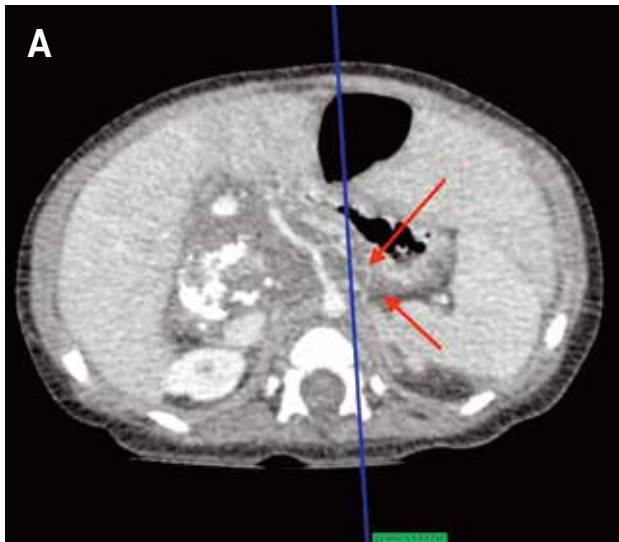
Computed tomography (CT) images of a patient with stage 1 BANB: axial view, arterial phase of enhancement. Soft-tissue masses in the projection of both adrenal glands (green arrows). Red circles indicate calcifications in the structure of the masses

**Рисунок 2**

КТ пациента с 3-й стадией БАНБ, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования: А – красными стрелками указано распространение первичной опухоли за среднюю линию; Б – массивное неоднородное по своей структуре за счет кальцинатов и участков распада образование правого надпочечника (обозначено зелеными стрелками) и меньшее по размерам образование в теле левого надпочечника (обозначено красными стрелками)

Figure 2

CT images of a patient with stage 3 BANB, axial view, arterial phase of enhancement: A – red arrows show an extension of the primary tumour beyond the midline; B – there is a bulky mass with an inhomogeneous structure due to the presence of calcifications and zones of necrosis (green arrows) in the right adrenal gland, and a smaller mass in the body of the left adrenal gland (red arrows)



(2/9, 22%). Развитие ЖУС наблюдалось у 8/16 (50%) пациентов и было связано с развитием гепатомегалии: тяжелое общее состояние – у 6 (37,5%) пациентов, трудности кормления – у 6 (37,5%), дыхательная недостаточность – у 3 (19%), печеночная недостаточность – у 1 (6%), появление паховых грыж – у 1 (6%), сдавление сосудов и почки – у 1 (6%) больного. Время от первых признаков заболевания

до постановки диагноза в среднем составило 50 (3–182) дней.

Диагностика

Измерение онкомаркеров в крови на начальном этапе проводилось 27/29 (93%) пациентам. Инициальный уровень онкомаркеров 2 пациентов неизвестен ввиду отсутствия данных с места

Рисунок 3

Визуализация пациента с 4S стадией БАНБ: А – КТ, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые образования (обведены синим контуром). Красные стрелки указывают на неоднородность структуры печени за счет многочисленных гиподенсивных включений – проявление метастатического распространения; Б – КТ, коронарная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые, неоднородные за счет участков распада образования (указаны красными стрелками). Синий круг указывает на один из участков неоднородной структуры печени за счет многочисленных гиподенсивных включений – проявление метастатического распространения; В – МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция. Зеленые стрелки указывают на мягкотканые образования обоих надпочечников. Синие стрелки – метастатические узлы в паренхиме печени. В норме паренхима печени на данном режиме сканирования имеет гипоинтенсивный сигнал

Figure 3

Imaging findings of a patient with stage 4S BAMB: A – a CT image, axial view, arterial phase of enhancement. Soft-tissue masses in the projection of both adrenal glands (outlined with a blue line). Red arrows show an inhomogeneous structure of the liver due to the presence of numerous hypodense inclusions – a sign of metastatic spread; Б – a CT image, coronal view, arterial phase of enhancement. In the projection of both adrenal glands, there are soft-tissue masses with an inhomogeneous structure due to the zones of necrosis (red arrows). A blue circle shows one of the areas with an inhomogeneous structure in the liver due to the presence of numerous hypodense inclusions – a sign of metastatic spread; В – magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial view. Green arrows indicate soft-tissue masses in both adrenal glands. Blue arrows show metastatic nodules in the liver parenchyma. Normal liver parenchyma is hypodense on T2-weighted images



жительств, где была начата специфическая терапия.

В 1-й группе средний уровень нейронспецифической енолазы составил 77,3 (25–154) нг/мл, во 2-й – 180,4 (50–368) нг/мл, в 3-й – 108,55 (22–299) нг/мл.

Билатеральное поражение надпочечников было установлено на основании анализа/оценки результатов всех инструментальных методов исследования, но результаты КТ или МРТ были главными, по которым и определяли билатеральное поражение. Выполненный ретроспективный анализ данных КТ/МРТ подтвердил наличие изменения/поражения надпочечников в каждом случае (рисунки 1–3).

К сожалению, весь комплекс инструментальных исследований проводился не всем пациентам в связи с техническими трудностями и/или клинически тяжелым состоянием ребенка, в частности скintiграфия с ^{123}I -МИБГ на диагностическом этапе была выполнена 19/29 (65,5%) пациентам в режиме «все тело», а дополнительный протокол ОФЭКТ/КТ – только у 13 больных.

Ретроспективный анализ планарных изображений скintiграфии с ^{123}I -МИБГ подтвердил наличие двустороннего накопления в образованиях надпочечников только у 3/19 (16%) пациентов (рисунок 4). При корреляции с КТ опухоль с обеих сторон была достаточно больших размеров (самое малое образование превышало 2 см). У 15/19 (79%) пациентов

патологическое накопление ^{123}I -МИБГ было выявлено только в образовании одного из надпочечников, а у 1/19 (5%) отсутствовало накопление в первичных образованиях, но было выявлено метастатическое поражение печени. При корреляции с КТ у 10/19 (53%) и 6/19 (31,5%) пациентов размеры образований в одном из надпочечников, не накапливающих ^{123}I -МИБГ, не превышали 2 и 3 см соответственно. Дополнительный протокол ОФЭКТ/КТ при скintiграфии с ^{123}I -МИБГ выполнен у 4 (67%) из 6 пациентов с образованием в контрлатеральном надпочечнике размером около 3 см, патологическое накопление также не выявлено (рисунок 5).

Цитогенетическое исследование

Неблагоприятные цитогенетические aberrации, в частности амплификация гена *MYCN*, были обнаружены у 3/26 (11,5%) больных (2-я, 3-я группы), которым выполнялось исследование. Эти пациенты были стратифицированы в группу высокого риска. У них же выявлялась потеря гетерозиготности/делеция 1p (3/3).

Распределение по группам риска

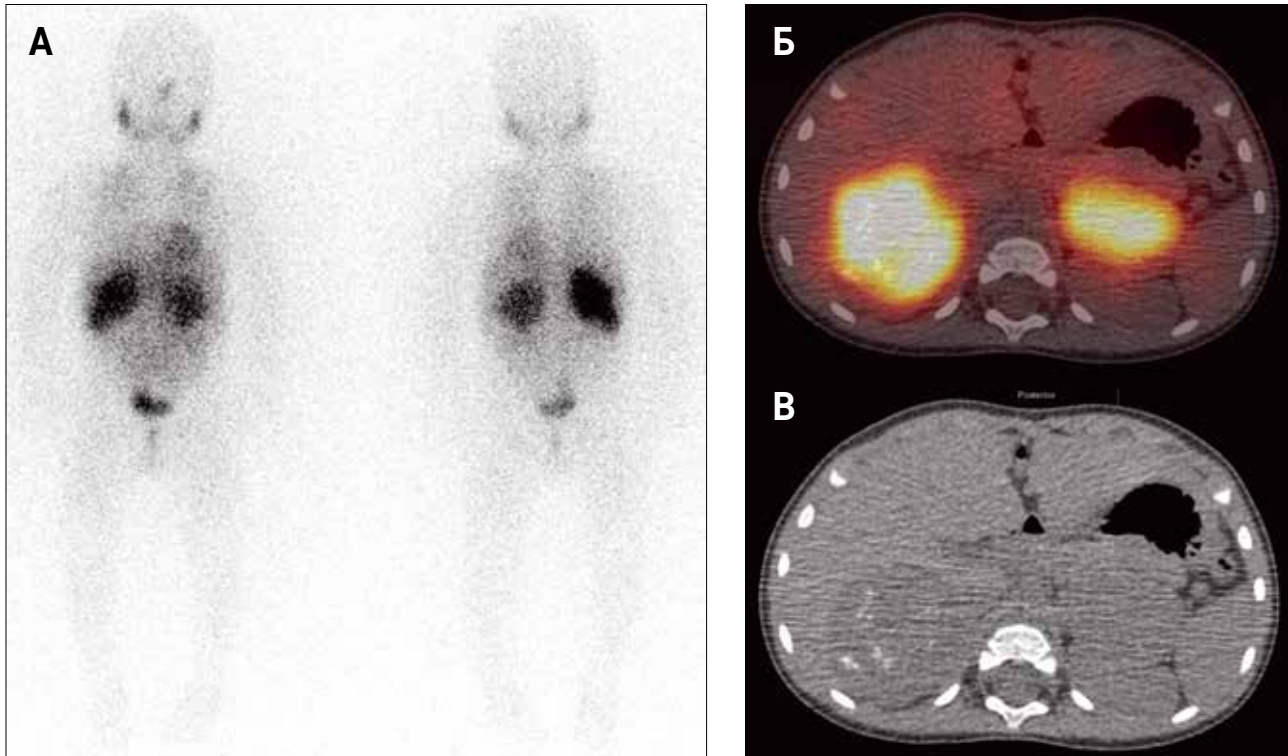
Исходя из проведенного диагностического анализа, в 1-й группе пациентов с локальным заболеванием ($n = 5$) 1-я стадия была установлена 2/5 (40%) пациентам, 2-я стадия – 1/5 (20%), 3-я стадия –

Рисунок 4

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ: планарное изображение пациента с билатеральной НБ (слева – в передней проекции, справа – в задней), демонстрирующее накопление МИБГ в первичной опухоли с правой и левой сторон, без наличия метастатических очагов (А); аксиальный срез ОФЭКТ/КТ (Б) и КТ без контраста (В) лучше показывают образования надпочечников с гетерогенным накоплением радиофармпрепарата

Figure 4

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy: a planar image of a patient with bilateral neuroblastoma (on the left – anterior view, on the right – posterior view), demonstrating MIBG uptake in the primary tumour on both right and left sides, no signs of metastatic foci (A); an axial single-photon emission CT/CT fused image (B) and CT without contrast enhancement (B) are superior for the detection of adrenal masses with heterogeneous enhancement



2/5 (40%). Все они были отнесены в группу наблюдения.

В группу пациентов с 4-й стадией заболевания ($n = 8$) вошли 7/8 (87,5%) пациентов промежуточного риска, 1/8 (12,5%) больной высокого риска.

В группу пациентов с 4S стадией ($n = 16$) были включены 2/16 (12,5%) пациента группы высокого риска, остальные больные отнесены в группу наблюдения – 14/16 (87,5%).

Лечение

Терапия проводилась согласно риск-адаптированному протоколу NB-2004 28 пациентам. Один пациент получил непрограммную химиотерапию (1 курс).

В 1-й группе ПХТ проводилась 2/5 (40%) пациентам в связи с наличием ЖУС в количестве 1 и 4 курсов по схеме N4 в целях сокращения инициальной опухоли. Перед началом терапии данным пациентам была выполнена биопсия образования. Операция в объеме односторонней ТАЭ была выполнена 4/5 (80%) пациентам (макроскопически радикальная операция – 3, макроскопически нерадикальная операция – 1). Один (20%) из 5 пациентов специфическую терапию не получал,

оставлен под динамическим наблюдением. Одному пациенту, которому на первом этапе лечения была выполнена ТАЭ с одной стороны, проведена органосохраняющая операция с контрлатеральной стороны во время локальной прогрессии заболевания. ЛТ не проводилась. Все пациенты завершили терапию.

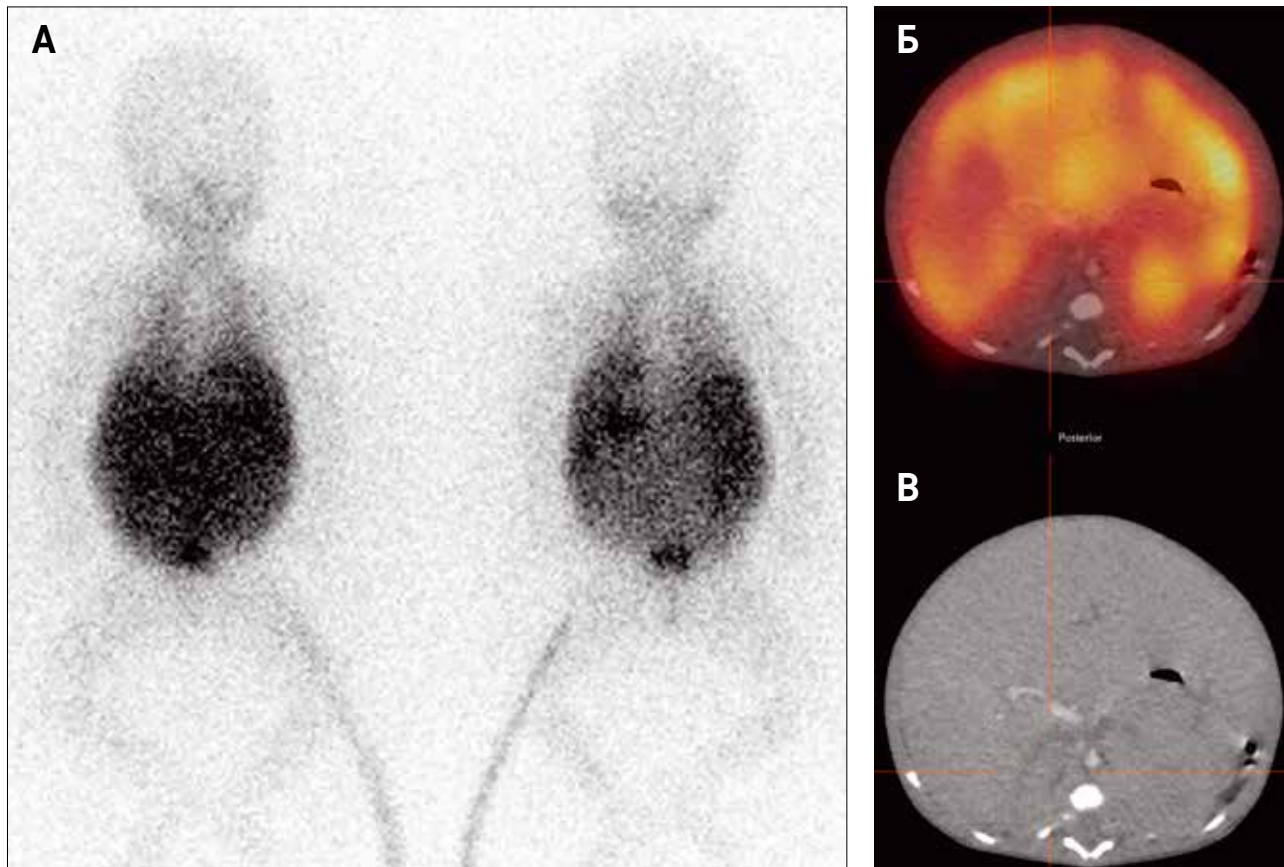
Все пациенты 2-й группы с 4-й стадией заболевания получили программную ПХТ (для группы промежуточного риска – 7/8 (87,5%), высокого риска – 1/8 (12,5%)). Биопсия опухоли на первом этапе была выполнена 2/8 (25%) пациентам, биопсия метастаза – 2/8 (25%). До начала ПХТ ТАЭ выполнена 3/8 (37,5%) пациентам, после начала ПХТ – 4/8 (50%). Одному пациенту диагноз был установлен по данным миелограммы. Таким образом, односторонняя ТАЭ выполнена 7/8 (87,5%) пациентам в объеме макроскопически радикальной операции, причем 1 пациенту проведена макроскопически радикальная операция с одной стороны и макроскопически нерадикальная операция с сохранением ткани надпочечника с контрлатеральной стороны. Одному (12,5%) из 8 пациентов ТАЭ не выполнялась в связи с хорошим ответом на химиотерапию. ЛТ не проводилась. Все пациенты завершили терапию.

Рисунок 5

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ: планарное изображение пациента с БАНБ 4S стадии (слева – в передней проекции, справа – в задней) – определяется очаговое накопление ^{123}I -МИБГ в проекции левого надпочечника (первичная опухоль), в проекции правого надпочечника определить накопление ^{123}I -МИБГ невозможно из-за интенсивного накопления печенью (метастатическое поражение) (А); аксиальный срез ОФЭКТ/КТ (Б) и КТ без контраста (В), накопление в образовании правого надпочечника достоверно не выявлено

Figure 5

^{123}I -MIBG scintigraphy: a planar image of a patient with stage 4S bilateral neuroblastoma (on the left – anterior view, on the right – posterior view) reveals focal ^{123}I -MIBG uptake in the projection of the left adrenal gland (primary tumour); ^{123}I -MIBG uptake in the projection of the right adrenal gland cannot be seen due to intense tracer uptake by the liver (metastatic involvement) (A); an axial SPECT/CT fused image (B) and CT without contrast enhancement (B): no clear signs of uptake in the right adrenal mass



Пациентам 3-й группы с 4S стадией с ЖУС ($n = 8$) на первом этапе выполнялась биопсия образования – 3/8 (37,5%), биопсия метастаза – 2/8 (25%), наложение лапаростомы – 4/8 (50%) (1 пациенту во время прогрессии). При выполнении лапаростомии на первом этапе терапии параллельно выполнялась биопсия метастатического очага ($n = 1$), ТАЭ ($n = 1$). В 1 случае биопсия опухоли не проводилась в связи с тяжелым состоянием ребенка и развивавшейся коагулопатией на фоне массивного метастатического поражения печени. Все пациенты группы наблюдения получали ПХТ от 1 до 3 курсов. Один пациент, относившийся к группе высокого риска, получил программную терапию с проведением интенсивных 6 курсов ПХТ, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей дифференцировочной терапией. Операция в объеме односторонней ТАЭ выполнена 4/8 (50%) пациентам: 2 – перед началом ПХТ, 2 – после начала ПХТ. ЛПТ на область метастатически пораженной печени в

суммарной очаговой дозе 4,5 Гр получили 3 пациента. Все пациенты завершили лечение.

Среди пациентов с 4S стадией без ЖУС ($n = 8$) на первом этапе биопсия метастаза выполнена в 1/8 (12,5%) случаев. Односторонняя ТАЭ проведена 5/8 (62,5%) пациентам. Также 1 пациенту проведена ТАЭ с одной стороны во время прогрессии. Программная ПХТ проводилась 1 пациенту, относящемуся к группе высокого риска. ЛПТ не проводилась. Все больные завершили лечение.

Надпочечниковая недостаточность

У 12/29 (41%) пациентов отмечалось развитие надпочечниковой недостаточности, причем у 7/12 (58,3%) больных ее признаки наблюдались на момент диагностики заболевания, у 4/12 (33,3%) – развились после оперативного лечения, у 1/12 (8,3%) – во время этапа ауто-ТГСК.

У 1/12 (8,3%) пациента наблюдалось однократное снижение кортизола после односторонней ТАЭ.

Таблица 2

Характеристика образований надпочечников у пациентов с БАНБ после завершения терапии

Table 2

Characteristics of adrenal masses in patients with BANB after the completion of treatment

Пациент Patient	Правый надпочечник Right adrenal gland	Левый надпочечник Left adrenal gland	Статус на 01.12.2019 Status on 01.12.2019
1	3	3	Нет образований No tumours
2	1	5	Нет образований No tumours
3	–	–	–
4	6/1	6/3	Нет образований No tumours
5	3	3	Нет образований No tumours
6	1	5	Нет образований на момент снятия с терапии No tumours at the time of withdrawal of therapy
7	1	3	Нет образований No tumours
8	3	3	Нет образований No tumours
9	1	3	Нет образований No tumours
10	1	5	Нет образований No tumours
11	1	6/3	Нет образований No tumours
12	3	1	Нет образований No tumours
13	3	6/1	Нет образований No tumours
14	3	3	Нет образований No tumours
15	3	1	Нет образований No tumours
16	4	5	Остаточная опухоль справа Residual tumour on the right
17	5	5	Нет образований No tumours
18	3	1	Нет образований No tumours
19	1	5	Нет образований No tumours
20	6/7	1	Остаточная опухоль справа Residual tumour on the right
21	1	2	Остаточная опухоль слева Residual tumour on the left
22	3	1	Нет образований No tumours
23	3	1	Нет образований No tumours
24	1	7/3	Нет образований No tumours
25	1	3	Нет образований No tumours
26	3	1	Нет образований No tumours
27	1	2	Остаточная опухоль слева Residual tumour on the left
28	3	3	Нет образований No tumours
29	1	3	Нет образований No tumours

Примечание. 1 – опухоль надпочечника удалена; 2 – сокращение опухоли после ПХТ; 3 – полный регресс опухоли после ПХТ; 4 – сокращение опухоли без ПХТ; 5 – полный регресс опухоли без ПХТ; 6 – прогрессия; 7 – нерадикальная операция (макроскопически остаточная опухоль).
Note. 1 – adrenal tumour is removed; 2 – reduction in tumour volume after PCHT; 3 – complete tumour regression after PCHT; 4 – reduction in tumour volume without PCHT; 5 – complete tumour regression without PCHT; 6 – progression; 7 – non-radical surgery (gross residual tumour).

В 1-й группе пациентов надпочечниковая недостаточность развивалась в 4/5 (80%) случаях, во 2-й – в 1/8 (12,5%), у 1 больного наблюдалось однократное снижение кортизола после операции, в 3-й группе – в 6/16 (37,5%).

Ответ на терапию первой линии

ПО на терапию получен у 12/27 (44%) пациентов, ОХЧО – у 2/27 (7%), ЧО – у 8/27 (30%), СО – у 1/27 (4%), прогрессия заболевания отмечена у 4/27 (15%) человек: локальная – у 2, комбинированная – у 2. Двум пациентам оценка ответа на терапию не проводилась ввиду отказа от выполнения контрольных исследований, однако известно, что они на данный момент живы без признаков опухоли, что потенциально может рассматриваться как ПО.

В 1-й группе ПО на терапию достигнут у 2/5 (40%) пациентов, ОХЧО – у 1 (20%), частичный – у 1 (20%), прогрессия зафиксирована у 1 (20%) больного.

Во 2-й группе ПО на терапию зафиксирован у 2/8 (25%) пациентов, ЧО – у 5/8 (62,5%), СО – у 1/8 (12,5%).

В 3-й группе ПО достигнут у 8/16 (50%) пациентов, ОХЧО – у 1/16 (6,25%), ЧО – у 2/16 (12,5%), прогрессия зафиксирована у 3/16 (18,75%) больных, нет данных – 2/16 (12,5%).

Так же был проведен анализ динамики изменений размеров образований надпочечников и факторов, которые привели к этим изменениям (таблица 2).

В 1-й группе 4/10 (40%) надпочечника были хирургически удалены, 3/10 (30%) – полностью регрессировали без ПХТ, 1/10 (10%) – сократился в размерах после получения ПХТ, 1/10 (10%) – полностью регрессировал после ПХТ. Отмечена прогрессия опухоли в 1/10 (10%) надпочечнике.

Во 2-й группе удалено 7/16 (43,75%) надпочечников, полностью регрессировали после ПХТ – 8/16 (50%), сократился в размерах после ПХТ – 1/16 (6,25%).

В 3-й группе удалено 8/32 (25%) надпочечников, прогрессия – 4/32 (12,5%), полностью регрессировали без ПХТ – 4/32 (12,5%), полностью регрессировали после ПХТ – 13/32 (40,5%), сокращение размеров без ПХТ – 1/32 (3%). Одному пациенту после окончания терапии контрольные обследования не выполнялись (отказ родителей).

Прогрессия заболевания

Прогрессия заболевания наблюдалась у 4/29 (14%) пациентов: у 3/4 (75%) с 4S стадией, у 1/4 (25%) – с 3-й стадией (таблица 3). Прогрессия у 2/4 (50%) пациентов была локальной (увеличение ранее не оперированного надпочечника), у 2/4 (50%) – комбинированной. В последующем терапия проводилась согласно группе высокого риска – 1/4 (25%)

Таблица 3

Характеристика пациентов во время прогрессии заболевания

Table 3

Patients' characteristics during disease progression

№	Стадия Stage	Группа риска инициальная Initial risk group	Терапия первой линии First-line therapy	Прогрессия 1 Progression 1	Группа риска Risk group	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ на терапию второй линии Response to second-line therapy	Группа риска Risk group	Терапия третьей линии Third-line therapy	Ответ на терапию третьей линии Response to third-line therapy
4	4S	Obs	—	Комбиниро- ванная (за счет мета- статического поражения мягких тка- ней) Combined (due to metastatic involvement of the soft tissues)	Obs	1 курс ПХТ 1 course of PCHT	Комбинированная прогрессия 2 (за счет метаста- тического пора- жения костей ске- лета и костного мозга) Combined pro- gression 2 (due to metastatic involve- ment of the skeletal bones and the bone marrow)	IR	10 курсов ПХТ + ТАЭ + диф- ференциро- вочная терапия 13-цис-Ретиное- вой кислотой 10 courses of PCHT + adrenalectomy + differentiation therapy with 13-cis-Retinoic acid	ЧО PR
11	4S	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	Комбиниро- ванная (за счет мета- статического поражения ко- стей скелета) Combined (due to metastatic involvement of the skeletal bones)	HR	10 курсов ПХТ + диффе- ренцировочная терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой 10 courses of PCHT + dif- ferentiation therapy with 13-cis-Retinoic acid	ПО CR	—	—	—
13	4S	Obs	2 курса ПХТ + лапаростомия + ЛТ 4,5 Гр 2 courses of PCHT + laparostomy + RT 4.5 Gy	Локальная Local	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	ПО CR	—	—	—
20	3	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	Локальная Local	Obs	1 курс ПХТ 1 course of PCHT	Локальная прогрессия 2 Local progression 2	IR	10 курсов ПХТ + дифференциро- вочная терапия 13-цис-Ретиное- вой кислотой (1 курс, продол- жается), органосохраня- ющая операция с контрлате- ральной стороны 10 courses of PCHT + differenti- ation therapy with 13-cis-Retinoic acid (1 course, is underway) organ-sparing surgery on the con- tralateral side	ПО CR

больному, промежуточного риска – 2/4 (50%), наблюдения – 1/4 (25%). Пациенту, стратифицированному в группу высокого риска, в связи с возникшими осложнениями в ходе терапии (почечная токсичность) не выполнялся этап ауто-ТГСК, вместо этого была проведена консолидирующая терапия по схеме N7 – 4 курса. На первом этапе односторонняя ТАЭ была выполнена 2 пациентам. Двум другим больным проведена односторонняя ТАЭ в прогрессии заболевания. Двусторонняя операция в объеме макроскопически радикальной ТАЭ с одной стороны (во время первой линии терапии) и макроскопически радикальной операции с сохранением ткани надпочечника с контрлатеральной стороны проводилась 1 пациенту в связи с локальной прогрес-

сией заболевания (операция выполнена феврале 2020 г.). В постоперационном периоде у данного пациента наблюдалось развитие надпочечниковой недостаточности, потребовавшей заместительной терапии.

У 3 пациентов после проведения противорецидивной терапии зафиксирован ПО, у 1 – ЧО. На фоне проведенной терапии неоперированный надпочечник полностью регрессировал во всех случаях.

Прогноз

Несмотря на наличие событий (в данном случае локальной и комбинированной прогрессии заболевания), прогноз для пациентов с БАНБ оказался

благоприятным. На момент написания статьи все пациенты живы.

Трехлетняя БСВ при БАНБ составила $86 \pm 6,4\%$, 5-летняя БСВ – $86 \pm 6,4\%$, 3- и 5-летняя ОВ составила 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

БАНБ является крайне редкой формой НБ, поэтому на данный момент нет четкого понимания клинических и биологических особенностей данной опухоли. В ходе анализа литературы и результатов собственного опыта отмечено более благоприятное поведение данной формы опухоли, несмотря на поражение обоих надпочечников [8], хотя известно, что локализация НБ в надпочечнике при его одностороннем поражении является прогностически неблагоприятным признаком [14]. Таким образом, БАНБ необходимо выделять в особую группу ввиду поражения обоих надпочечников с междисциплинарным обсуждением хирургической тактики с возможностью максимального сохранения их функции. Поэтому описание клинических особенностей данной опухоли на большой когорте пациентов необходимо для более полного понимания биологического поведения БАНБ.

Поражение обоих надпочечников может быть синхронным и метасинхронным. В литературе обсуждается вопрос о вероятном метастатическом поражении второго надпочечника при НБ, однако достоверных доказательств этому нет [9].

Одной из отличительных особенностей БАНБ является ранний возраст на момент постановки диагноза. В нашей когорте пациентов медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1,9 (0,2–12,6) месяца, что соответствовало литературным показателям [8]. Наиболее молодой подгруппой были пациенты с метастатической 4S стадией. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 1,5 (0,2–6,1) месяца, что было меньше чем в 2 других группах. Длительный период от дебюта заболевания до постановки диагноза у этих больных еще раз подчеркивает, что это наиболее юная подгруппа пациентов. Ранний возраст, тяжелый соматический статус за счет метастатического поражения печени, наличие ЖУС и высокий уровень развития надпочечниковой недостаточности подчеркивают сложность ведения таких больных, необходимость создания команды специалистов (включая эндокринолога, неонатолога, реаниматолога) для достижения хороших результатов терапии.

Пациенты с истинной метастатической формой заболевания (4-я стадия по INSS) характеризовались наибольшим возрастом (медиана возраста на момент постановки диагноза – 6,1 месяца). В

этой же подгруппе отмечены самые высокие показатели онкомаркеров, что еще раз подчеркивало распространенный характер опухолевого процесса.

Больше половины пациентов с БАНБ (16/29, 55%) составляли дети, относящиеся к 4S стадии, что влияло как на возраст больных на момент постановки диагноза, так и на клинические особенности манифестации заболевания, ведения пациентов и прогноз. По литературным данным, БАНБ составляет 6–14% случаев у пациентов с 4S стадией [10, 15].

Ранний возраст развития заболевания, а также одновременное поражение обоих надпочечников предполагают вклад молекулярно-генетических событий в развитие БАНБ, в частности наследственной предрасположенности и роли генов *ALK* и *PHOX2B* [16, 17] в патогенезе НБ, и, возможно, дополнительных генетических нарушений [18, 19]. Следует отметить, что частота встречаемости наследственной предрасположенности при БАНБ в настоящее время неизвестна и требует активного изучения в рамках будущих исследований.

Около половины всех пациентов с БАНБ имели клиническую симптоматику на момент диагностики заболевания (14/29, 48%), связанную с наличием опухолевой массы в забрюшинном пространстве (увеличение живота в размерах, трудности при кормлении, кишечная непроходимость и т. д.), а также с признаками метастатического заболевания (гепатомегалия за счет метастатического поражения печени). При сравнении в 3 группах пациентов различий в частоте клинических проявлений не выявлено, однако стоит отметить, что большинство клинических признаков, связанных с наличием большой опухолевой массы в БП, определяется наиболее многочисленной группой пациентов с 4S стадией, у которых кроме 2 объемных образований в забрюшинном пространстве имело место метастатическое поражение печени.

Количество ЖУС также превалировало в группе с 4S стадией (8/16, 50%), что и определяло тактику ведения пациентов в данной группе. Однако необходимо подчеркнуть, что ЖУС были отмечены и у пациентов 1-й группы с локальными образованиями надпочечников за счет их значительного размера.

Отличительным признаком билатерального поражения надпочечников является высокая частота развития надпочечниковой недостаточности как в дебюте заболевания, так и в процессе лечения, что требует постоянного наблюдения эндокринолога за такими пациентами.

Эндокринологический этап обследования при БАНБ направлен прежде всего на исключение/подтверждение первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН) и оценку гормональной актив-

ности образования в соответствии с международными клиническими рекомендациями [20].

ПНН – синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников: глюкокортикоидов (кортизола) и минералокортикоидов (альдостерона). Клинически ПНН может проявляться выраженной слабостью, снижением аппетита, тошнотой и рвотой, снижением артериального давления (АД), гиперпигментацией кожи, судорогами с потерей сознания (вследствие гипогликемии). Однако ни один из вышеперечисленных признаков не является специфичным и всегда требуется лабораторное подтверждение диагноза, которое включает в себя:

- определение в сыворотке крови кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) (в промежутке времени с 6 до 9 ч, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов);

- контроль гликемии и электролитов (натрий и калий);

- определение ренина в плазме крови (активность ренина плазмы).

Низкий уровень кортизола при высоком уровне АКТГ, электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия) и повышение активности ренина плазмы (ренина) свидетельствуют в пользу ПНН. Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче также может применяться для диагностики ПНН. Если пациент получает глюкокортикоиды, например, в качестве компонента антиэметической терапии, результаты исследования не являются достоверными [21].

ПНН представляет угрозу для жизни, особенно у детей первых месяцев жизни, и требует терапии глюкокортикоидами (гидрокортизон) и в большинстве случаев минералокортикоидами (флудрокортизон) в соответствии с федеральными рекомендациями.

Во время проведения оперативного вмешательства (даже при односторонней ТАЭ) пациентам с БАНБ и отсутствием ПНН может потребоваться болюсное введение суспензии гидрокортизона при снижении АД, это также требует контроля в динамике электролитов, уровня глюкозы и АД с решением вопроса о дальнейшей тактике ведения.

Гормональная активность образований надпочечников может проявляться гиперкатехоламинемией, эндогенным гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Отсутствие клинических симптомов гормональной активности образований надпочечников является довольно распространенной «ловушкой» [22].

В целях исключения гиперкортицизма рекомендовано определение кортизола в утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. Назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов ведет к подавлению АКТГ и синтеза корти-

зола. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста рекомендовано определять уровень АКТГ в утренние часы.

Недооценка наличия гиперкортицизма (в том числе и субклинического) связана с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде (после адреналэктомии) [23, 24].

По данным литературы, описан только 1 клинический случай эндогенного гиперкортицизма у ребенка 3 месяцев с БАНБ, обусловленного АКТГ-эктопией [25].

В качестве диагностики гиперкатехоламинемии рекомендовано исследование свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи, которое показало значительное преимущество по сравнению с другими тестами. Измерение катехоламинов мочи и их метаболитов (ванилилминдальной кислоты) скомпрометировало себя множеством ложноотрицательных результатов [22].

Определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (прямая концентрация ренина) для исключения первичного гиперальдостеронизма целесообразно только при наличии у ребенка с билатеральным поражением надпочечников артериальной гипертензии [22].

Одной из задач нашего исследования явилась оценка роли методов визуализации для подтверждения наличия образований в обоих надпочечниках. В нашем исследовании скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ подтвердила двустороннее поражение надпочечников только у 3 пациентов. Отсутствие накопления ^{123}I -МЙБГ в образованиях контрлатерального надпочечника может быть связано с малыми размерами опухоли (предел разрешающей способности аппарата); гепатомегалией с метастатическим поражением печени, а именно с тем, что интенсивное накопление в печени не позволяет достоверно определить наличие накопления в небольшом образовании, расположенном в области правого надпочечника; отсутствием дополнительного протокола ОФЭКТ/КТ у некоторых пациентов, что также снижает точность исследования. Отдельно стоит отметить случай, где имелось накопление радиофармпрепарата метастатическими очагами в печени, однако опухоли надпочечников (первичное образование) не накапливали его, несмотря на размеры образования, превышающие предел разрешающей способности аппарата. Все вышеперечисленное подтверждает данные литературы об отсутствии накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном очаге приблизительно у 10% пациентов и/или о возможном наличии у 1 больного как МЙБГ-позитивных, так и МЙБГ-не-

гативных очагов [26, 27]. Учитывая тот факт, что развитие опухолей надпочечников при БАНБ происходит независимо друг от друга, то можно предположить, что одна из опухолей надпочечников также может быть МЙБГ-негативной.

С учетом чувствительности МЙБГ-сцинтиграфии, не позволяющей определить накопление в опухоли небольших размеров, следует прибегать к комплексной оценке результатов инструментального исследования при БАНБ. В обнаружении МЙБГ-негативной опухоли могут помочь методы визуализации (КТ, МРТ), где оцениваются анатомические/структурные характеристики образования. При одновременном поражении обоих надпочечников опухолевым образованием, идентичным по рентгенологическим характеристикам НБ, устанавливался диагноз – БАНБ. Также не всегда удается определить органную принадлежность опухоли (паравертебральный ганглий/надпочечник).

Результаты нашего исследования подтверждают, что методы структурной визуализации (КТ/МРТ) играют главную роль в определении первичного очага, особенно при БАНБ, в то время как сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволяет подтвердить нейрогенную принадлежность образования и оценить распространенность процесса. Учитывая редкость патологии, для референса визуализации и более точной верификации диагноза следует прибегать к ее пересмотру в условиях референс-центра опытным рентгенологом, что также поможет избежать ошибок при стадировании пациентов и выборе тактики терапии. Протокол проведения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ должен предусматривать возможность выполнения исследования с получением планарных изображений в сочетании с выполнением ОФЭКТ/КТ.

Таким образом, диагноз устанавливался исходя из клинических, лабораторно-инструментальных признаков, в большинстве случаев подтверждался гистологически. Необходимость гистологической верификации диагноза при очевидной картине заболевания и наличия материала для цитогенетического исследования (пораженный атипичными клетками костный мозг) не является обязательным. Более того, у большинства пациентов на момент постановки диагноза состояние оценивается как тяжелое, что затрудняет проведение оперативного этапа. Учитывая манифестацию заболевания чаще до возраста 1 года и определенные принципы проведения ПХТ у таких пациентов, лечение может быть начато без цитогенетического исследования при наличии тяжелых ЖУС. В дальнейшем цитогенетическое исследование может быть проведено на материале, полученном после начала терапии, с последующим окончательным определением группы риска. Материал для гистологического и цитогенетического исследования

может быть получен из образований надпочечников или метастатических очагов (например, возможно и в ряде случаев даже предпочтительнее выполнить биопсию печени при ее значительном увеличении за счет метастатического поражения).

В нашей когорте пациентов частота выявления амплификации гена *MYCN* была относительно невысокой (11%), однако достоверно судить о частоте неблагоприятных цитогенетических аномалий при БАНБ невозможно, учитывая небольшую когорту пациентов. Интересно, что во всех случаях амплификация *MYCN* сочеталась с нарушениями хромосомы 1p. В литературе из-за редкости патологии роль цитогенетических факторов при БАНБ подробно не освещается, однако отмечается меньшая частота неблагоприятных цитогенетических событий [5, 8]. Интересным представляется анализ внутриопухолевой молекулярно-генетической гетерогенности. Однако парные образцы 2 опухолей были подвергнуты цитогенетическому исследованию только у 1 пациента из нашей когорты, различий в анализируемых маркерах выявлено не было.

Стадирование пациентов с БАНБ проводится в соответствии с критериями INSS, где рекомендуется определять стадию отдельно для каждого надпочечника [11].

Стратификация пациентов по группам риска осуществляется в соответствии с критериями протокола, в данном случае модифицированного протокола NB-2004 [12].

Тактика ведения пациентов с БАНБ определяется соответствующей группой риска, наличием ЖУС, а также билатеральным поражением надпочечников. На диагностическом этапе при возможности выполняется биопсия наиболее доступного метастатического очага и/или биопсия опухоли (желательно с 2 сторон, учитывая возможную различную биологию опухоли), при возможности выполняется односторонняя ТАЭ. В зависимости от наличия ЖУС и/или группы риска определяются тактика ПХТ, показания к ЛТ.

В связи с неизбежным развитием надпочечниковой недостаточности при двустороннем радикальном удалении опухоли хирургическое лечение таких пациентов требует индивидуального подхода. В сообщении французской группы ученых докладывается о 2 из 4 пациентов, развивших надпочечниковую недостаточность вследствие двусторонней адреналэктомии [28]. Зная способность к спонтанной регрессии опухоли у пациентов с 4S стадией [15], не рекомендуется прибегать к двусторонней адреналэктомии для достижения ПО [5]. Также первичного двустороннего хирургического удаления опухоли следует избегать у пациентов с НБ без амплификации *MYCN*, так как в этих случаях характерна низкая вероятность локального рецидива,

коррелирующая с их благоприятным течением [29]. Более того, в случае диссеминированного заболевания радикальное хирургическое удаление опухоли, особенно у пациентов без амплификации гена *MYCN*, не является решающим прогностическим фактором для повышения выживаемости при НБ [30].

В нашей когорте было 3 пациента с наличием амплификации *MYCN* в опухоли. Однако билатеральная ТАЭ не была выполнена ни одному из них, несмотря на наличие амплификации *MYCN*.

Таким образом, к двусторонней ТАЭ ввиду большой вероятности развития ятрогенной необратимой надпочечниковой недостаточности прибегают редко. Как правило, опухоль хорошо отвечает на ПХТ и не требует радикального удаления, учитывая благоприятное течение при БАНБ. В некоторых случаях билатерального поражения надпочечников встречается регресс опухолевой массы без химиотерапевтического лечения.

В нашей когорте пациентов на диагностическом этапе выполнялась как биопсия опухоли/метастаза, так и односторонняя ТАЭ. Односторонняя ТАЭ в большей степени выполнялась пациентам с локальной стадией заболевания и детям с 4S стадией без ЖУС, относящимся в группу наблюдения. У пациентов с 4S стадией с ЖУС предпочтение отдавалось биопсии образования/метастатического очага с учетом наличия тяжелой сопутствующей симптоматики. На втором этапе односторонняя ТАЭ выполнялась с наиболее пораженной и наименее травматичной стороны при сохранении показаний. Одному пациенту выполнены односторонняя ТАЭ и резекция опухоли с контрлатеральной стороны с сохранением надпочечника, учитывая сохранение больших размеров опухоли после проведения ПХТ. В данном случае развитие надпочечниковой недостаточности не наблюдалось. К двусторонней операции также пришлось прибегнуть в другом случае в связи с локальной поздней прогрессией заболевания.

В нашей когорте частота прогрессии заболевания составила лишь 14%. Причем локальная прогрессия заболевания наблюдалась у всех пациентов на неоперированной стороне. У 2 пациентов также были обнаружены отдаленные метастазы в момент констатации прогрессии. Прогрессия заболевания была отмечена в группах пациентов с локальной и 4S стадией. Проведение специфической терапии при прогрессии заболевания приводило к положительному ответу во всех случаях.

В ходе наблюдения выявлено, что опухоли надпочечников у детей раннего возраста склонны к регрессу, в том числе без химиотерапии [29]. Эта известная особенность течения заболевания при НБ влияла на тактику ведения пациентов. В нашей

когорте больных ТАЭ выполнялась не во всех случаях, несмотря на это, на фоне терапии/наблюдения положительный ответ достигнут в 22/27 (81,5%) случаях. Проведение химиотерапии приводило к полному регрессу (21/56, 37,5%), уменьшению (3/56, 5%) оставшегося образования надпочечника. Без проведения ПХТ также наблюдалась регрессия образования в 7/56 (12,5%) случаях.

Таким образом, исходя из данных нашего наблюдения, прогноз для пациентов с БАНБ, как с локальной формой заболевания, 4S стадией, так и с 4-й стадией является благоприятным. Пятилетняя ОВ составила 100%. По нашему мнению, на благоприятный исход заболевания влияет множество факторов: возраст на момент заболевания до 1 года, превалирование пациентов с более прогностически благоприятной 4S стадией, относительная редкость обнаружения цитогенетически неблагоприятных маркеров. Несмотря на это, не исключается, что биология БАНБ позволяет отнести ее к благоприятным формам НБ. Однако для более точной характеристики БАНБ необходим сбор информации с формированием большей когорты пациентов, проведение пангеномных молекулярно-генетических тестов для изучения биологической гетерогенности данной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БАНБ встречается крайне редко и составляет особую форму НБ. Особенности БАНБ включают ряд факторов: более ранний дебют заболевания, низкую частоту встречаемости неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, превалирование пациентов с 4S стадией.

Учитывая объем поражения, стадирование БАНБ имеет свои особенности, так как стадия определяется отдельно для опухоли каждого надпочечника. Соответственно тактика специфической терапии для пациента подбирается по наибольшей стадии заболевания в соответствии с применяемым протоколом лечения.

Следует обращать внимание на высокий риск развития надпочечниковой недостаточности: ввиду массивного поражения надпочечников, а также вследствие хирургического этапа лечения. Таким образом, должны контролироваться эндокринологические синдромы, а также выбор хирургической тактики должен осуществляться исходя из индивидуальных особенностей опухоли обоих надпочечников.

При правильном подборе тактики терапии прогноз для пациентов с БАНБ оказывается благоприятным, позволяя при этом исключить билатеральную ТАЭ у большинства больных. Учитывая возраст развития заболевания, метастатическое поражение определенных областей, а также благоприятный прогноз,

биология опухоли, возможно, сопоставима с пациентами с 4S стадией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Ilyina E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

Shcherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- 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
- Evans A. Neuroblastoma: A historical perspective 1864–1998. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y., Voûte P.A., eds. *Neuroblastoma*. Elsevier Science; Amsterdam; 2000. Pp. 1–7
- Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., Hashibe M., Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2009; 23 (2): 125–43. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
- Vo K.T., Matthay K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero B., Ambros P.F., et al. 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
- Pagès P.M., Dufour C., Fasola S., Michon J., Boudart P., Gentet J.C., Hartmann O. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (2): 196–202. DOI: 10.1002/pbc.21765
- Johnston D.L., Sweeney B., Halton J.M. Bilateral adrenal neuroblastoma: stage V disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (9): 652–5. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318142b788
- Lo Cunsolo C., Casciano I., Gambini C., De Bernardi B., Tonini G.P., Romani M. Molecular alterations in a case of bilateral adrenal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (4): 491–3. DOI: 10.1002/mpo.1115
- Dinh T., Truong B., Matthay K.K., DuBois S.G. Comparison of Clinical Features and Outcomes in Patients with Bilateral Versus Unilateral Adrenal Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (2): 108–13. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000692
- Kramer S.A., Bradford W.D., Anderson E.E. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Cancer* 1980; 45 (8): 2208–2212. DOI: 10.1002/1097-0142(19800415)45:8<2208::aid-cn-cr2820450833>3.0.co;2-a
- Shaw A., Sabio H. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 41–3.
- 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. DOI: 10.1200/jco.1993.11.8.1466
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Berthold F. (principal investigator) [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfo-therapiestudie_n/nb2004/index_rus.html (Дата обращения 27.01.2020).
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 282 (53): 457–81. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452
- Ninane J. Prognostic factors in neuroblastoma: a new one. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9 (1): 5–7. DOI: 10.3109/08880019209006388
- Nickerson H.J., Matthay K.K., Seeger R.C., Brodeur G.M., Shimada H., Perez C., et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 477–86. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.477
- Trochet D., Bourdeaut F., Janoueix-Lerosey I., Deville A., de Pontual L., Schleiermacher G., et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 2004; 74 (4): 761–4. DOI: 10.1086/383253
- Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L., Cole K.A., Wood A., Attiyeh E.F., et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455 (7215): 930–5. DOI: 10.1038/nature07261
- Perri P., Bachetti T., Longo L., Matera I., Seri M., Tonini G.P., Ceccherini I. PHOX2B mutations and genetic predisposition to neuroblastoma. *Oncogene* 2005; 24 (18): 3050–3. DOI: 10.1038/sj.onc.1208532
- Bourdeaut F., Ferrand S., Brugières L., Hilbert M., Ribeiro A., Lacroix L., et al.; Comité Neuroblastome of the Société Française de Cancérologie. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20 (3): 291–7. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
- Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175 (2): G1–34. DOI: 10.1530/eje-16-0467
- Husebye E.S., Allolio B., Arlt W., Badenhop K., Bensing S., Betterle C., et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275 (2): 104–15. DOI: 10.1111/joim.12162
- Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников. *Эндокринная хирургия* 2009; 3 (1): 19–23. DOI: 10.14341/2306-3513-2009-1-19-23
- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (5): 1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., Tabarin A.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (8): 2807–31. DOI: 10.1210/jc.2015-1818
- Jamila E., Mohamed O., Mohamed S., Mhamed H. Unusual Evolution of Bilateral Neuroblastoma. *J Cancer Oncol* 2018; 2 (3): 000128
- Heyman S., Evans A.E., D'Angio G.J. I-131 metaiodobenzylguanidine: diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16 (5): 337–40. DOI: 10.1002/mpo.2950160509
- Schmiegelow K., Siimes M.A., Ager-toft L., Berglund G., Storm-Mathisen I., Andreassen M., et al. Radioiodobenzylguanidine scintigraphy of neuroblastoma: conflicting results, when compared with standard investigations. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17 (2): 126–30. DOI: 10.1002/mpo.2950170210
- Brouard J., Nivot S., Deschrevel G., Duhamel J.F. Neonatal adrenal Pepper's syndrome with bilateral adrenal tumor. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47 (7): 543.
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3349
- Castel V., Tovar J.A., Costa E., Cuadros J., Ruiz A., Rollan V., et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (11): 1574–8. DOI: 10.1053/jpsu.2002.36187