

Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы

С.Б. Бабаханова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербakov, В.Ю. Рощин, А.Е. Друй, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская

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

Ганглионейрома (ГН) является зрелой, дифференцированной опухолью периферической нервной системы. Большинство ГН развиваются *de novo*, но часть новообразований может появляться в процессе лечения низкодифференцированных или недифференцированных опухолей периферической нервной системы (нейробластома) или в результате их спонтанного созревания. В статье представлено описание 3 клинических случаев спонтанного и индуцированного созревания нейробластомы (первичной опухоли и метастатического очага) до ГН. Представленные данные подчеркивают важность гистологической верификации длительно сохраняющихся или увеличивающихся в размерах очагов у пациентов с нейробластомой группы наблюдения, что критически может повлиять на тактику их дальнейшего ведения. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейробластома, ганглионейрома, дети, Trk

Бабаханова С.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142

Ganglioneuroma as the phenomenon of neuroblastoma maturation

S.B. Babakhanova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, V.Yu. Roshchin, A.E. Druy, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya

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

Ganglioneuroma (GN) represents a mature, well-differentiated tumor arising from the sympathetic nervous system. Mostly developing *de novo*, GN can appear during the treatment course of poorly differentiated or undifferentiated tumors of the sympathetic nervous system, such as neuroblastoma, or as a result of their spontaneous maturation. In this article we report three clinical cases of spontaneous and induced maturation of neuroblastoma (primary tumor and metastatic lesion) to GN. Histological verification of long-lasting stable or progressing residual tumor masses in patients with neuroblastoma stratified to the observation group plays a pivotal role as it may significantly affect the treatment course. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neuroblastoma, ganglioneuroma, children, Trk

Babakhanova S.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 27.04.2020

Принята к печати 22.06.2020

Контактная информация:

Бабаханова Севиль Бабахановна, ординатор 2-го года обучения по специальности «детская онкология» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dr.sevil@yandex.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.04.2020

Accepted 22.06.2020

Correspondence:

Sevil B. Babakhanova, Pediatric Oncology Resident, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: dr.sevil@yandex.ru

Нейробластома (НБ) развивается из клеток-предшественников симпатической нервной системы и по гистологическим характеристикам относится к семейству мелко-кругло-синеклеточных опухолей [1]. Как правило, под НБ понимают целую группу опухолей под общим названием «опухоли симпатической нервной системы».

Нейрогенные опухоли (или опухоли симпатической нервной системы) представляют собой гетерогенную группу как доброкачественных – ганглионейрома (ГН), так и злокачественных новообразований различной гистологической картины – НБ и ганглионейробластома (ГНБ). ГН может быть как первичной, так и вторичной, развившейся в процессе проведения химиотерапии пациентов с НБ.

Феномен созревания НБ или ГНБ в доброкачественный вариант – ГН представляет собой крайне

интересный и не до конца изученный процесс. Данное состояние может затрагивать не только первичную опухоль, но и метастатические очаги. Об этом необходимо помнить при динамическом наблюдении за пациентами с НБ или ГНБ, особенно относящимися к группе наблюдения. Любое подозрение на прогрессию заболевания у этих пациентов должно быть подтверждено в том числе гистологическим исследованием.

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития вторичной ГН на фоне проведения химиотерапии и в процессе динамического наблюдения у пациентов с НБ группы наблюдения.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

В возрасте 16 месяцев в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России поступила девочка в связи с выявленным объемным образованием в забрюшинном пространстве.

С 11-месячного возраста у ребенка отмечалась задержка стула, пациентка получала симптоматическую терапию. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) в возрасте 14 месяцев обнаружено образование, в связи с чем девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства.

Проведенное обследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП подтвердило наличие в забрюшинном пространстве паравертебрально расположенного, преимущественно справа, на уровне Th12–14 многоузлового мягкотканного образования, размерами 33 × 38 × 57 мм. Образование росло в сторону ворот печени, вплотную прилежало и смещало кпереди воротную вену, головку и частично тело поджелудочной железы.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в клинической симптоматике присутствовали жалобы на запоры, беспокойство, нарушение сна, эмоциональную лабильность. Выполнено дообследование, определены уровни онкомаркеров крови: нейронспецифическая енолаза (НСЕ) – 83,83 (норма < 16,3) нг/л, ферритин – 34,9 (норма 6–60) мкг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 285 (норма < 350) Ед/л, альфа-фетопротеин – 8,87 нг/мл (в пределах возрастной

нормы), бета-хорионический гонадотропин – 1,20 (норма 0–3) мМЕд/мл.

В оценке визуализационных данных использовалась система описания факторов риска (Image-Defined Risk Factors, IDRF), применяемая Европейской группой по изучению НБ (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma, SIOPEN) [2, 3]. Чек-лист IDRF основан на оценке взаимосвязи опухоли с окружающими анатомическими структурами.

По данным МСКТ ОБП с IDRF в динамике от предыдущего исследования отмечалось увеличение размеров опухолевого образования забрюшинного пространства на 12%, описаны следующие IDRF: F1 (опухоль инфильтрирует воротную вену или гепатодуоденальную связку), F2 (опухоль инфильтрирует в себя ветви верхней брыжеечной артерии корня брыжейки), F3 (опухоль инфильтрирует в себя чревный ствол и/или ствол верхней брыжеечной артерии), F4 (опухоль, инфильтрирующая одну или обе почечные ножки), H5 (опухоль инфильтрирует поджелудочную железу) (рисунк 1). По данным сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I (¹²³I-МИБГ), отмечалось локальное накопление радиофармпрепарата (РФП) в первичной опухоли. По результатам костномозговой пункции (КМП) и трепанобиопсии данных за метастатическое поражение костного мозга не выявлено.

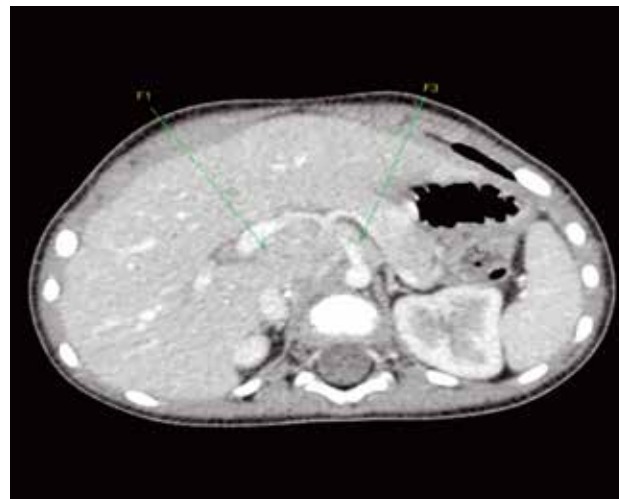
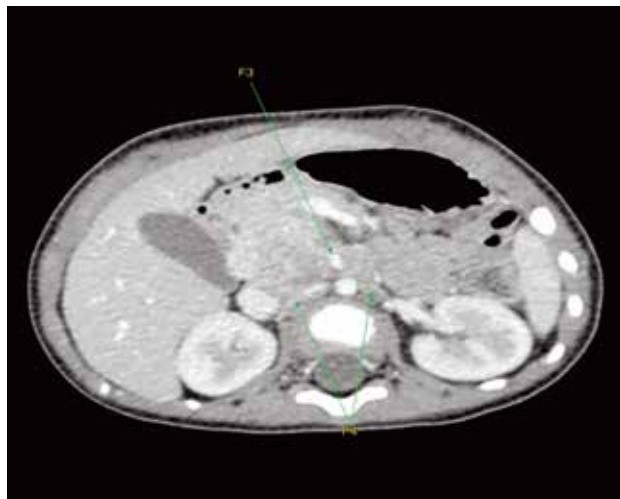
Таким образом, на основании возраста пациентки, анатомической локализации опухоли, данных сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ можно было заподозрить наличие объемного образования нейрогенной природы. В целях гистологической верификации, учитывая

Рисунок 1

МСКТ ОБП, аксиллярная проекция, венозная фаза сканирования. Объемное образование забрюшинного пространства справа, равномерно накапливающее контрастный препарат. Стрелками указаны факторы риска (IDRF): F1 – инфильтрация ворот печени, F3 – вовлечение верхней брыжеечной артерии, F4 – инвазия почечных ножек

Figure 1

Multislice computed tomography of the abdominal cavity organs, the axillary projection, venous phase scanning. A space-occupying mass of the retroperitoneum on the right showing uniform enhancement. The arrows indicate risk factors (IDRF): F1 – infiltration of the porta hepatis, F3 – superior mesenteric artery involvement, F4 – invasion of the renal pedicles



наличие факторов риска при визуализации, от радикального оперативного вмешательства принято отказаться в пользу проведения биопсии образования. Гистологическая картина соответствовала дифференцирующейся НБ, бедный стромой вариант с низким индексом митоз-кариорексис (МКИ) (рисунок 2). По данным цитогенетического исследования ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не обнаружено.

Таким образом, установлен клинический диагноз: дифференцирующаяся НБ забрюшинного пространства справа, 3-я стадия по INSS (International Neuroblastoma Staging System), стадия L2 по INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System). С учетом молекулярно-генетического профиля опухоли пациентка стратифицирована в группу наблюдения в рамках модифицированного протокола NB-2004.

Учитывая сложное анатомическое расположение, инфильтрацию опухолью головки поджелудочной железы, что расценено как жизнеугрожающее состояние (ЖУС), было принято решение о начале программной терапии по протоколу NB-2004 в рамках группы наблюдения (схема N4).

Исследование, проведенное после 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме N4 (доксорубин, винкристин, циклофосфамид), показало сокращение размеров опухоли на 25%, улучшение общего самочувствия и нормализацию стула. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании через 8 мес от момента начала ПХТ по данным МСКТ ОБП отмечено увеличение размеров образования на 53% с сохранением факторов риска, в клиническом статусе появились жалобы на запоры. Проведенное дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП и малого таза с контрастным усилением, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, КМП, трепанобиопсии показало отрицательную динамику, увеличение размеров опухолевого образования на 25%, данных за отдаленные метастазы не получено. Состояние расценено как локальная прогрессия.

Учитывая сложность анатомического расположения опухоли, сохранение вышеперечисленных факторов риска по данным визуализации, выполнение радикального оперативного вмешательства было невозможным. В связи с чем принято решение о проведении повторной биопсии образования в целях гистологической верификации. Гистологическая картина соответствовала вторичной ГН. Элементов с незрелой или атипичной морфологией не обнаружено (рисунок 3).

Таким образом, учитывая «дозревание» злокачественной опухоли в доброкачественную, проведение

Рисунок 2

Дифференцирующаяся НБ (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Опухоль состоит из солидных скоплений крупных клеток с крупными ядрами с мелкодисперсным хроматином. Встречаются элементы с низким и средним ядерно-цитоплазматическим соотношением (дифференцирующиеся нейробласты указаны стрелками). Все клетки окружены нейропилем

Figure 2

Differentiating neuroblastoma (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$). The tumor is composed of solid clusters of large cells with large nuclei with finely divided chromatin. The elements with a low and moderate nuclear/cytoplasmic ratio are observed (the arrows indicate differentiating neuroblasts). All cells are surrounded by neuropil

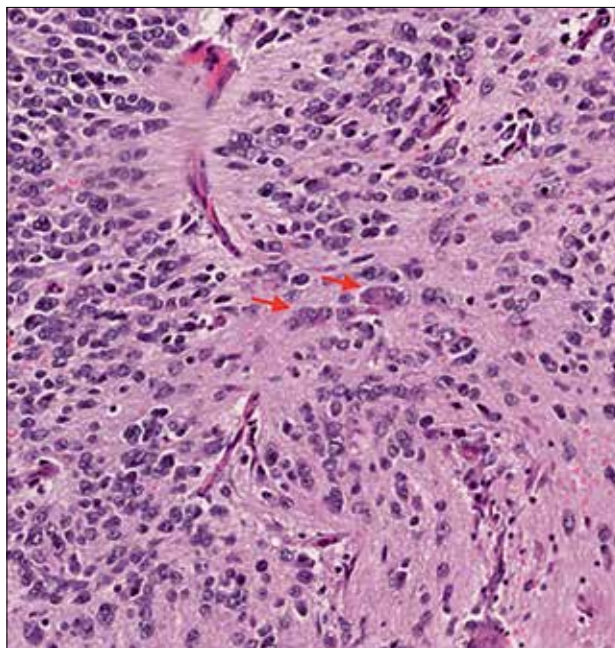


Рисунок 3

ГН (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Опухоль состоит из умеренно-клеточной веретено-клеточной шванновской стромы с диффузно расположенными в ней ганглиозными клетками (указаны стрелками)

Figure 3

Ganglioneuroma (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). The tumor consists of spindle cell Schwannian stroma with moderate cellularity with diffusely distributed ganglion cells (as indicated by the arrows)

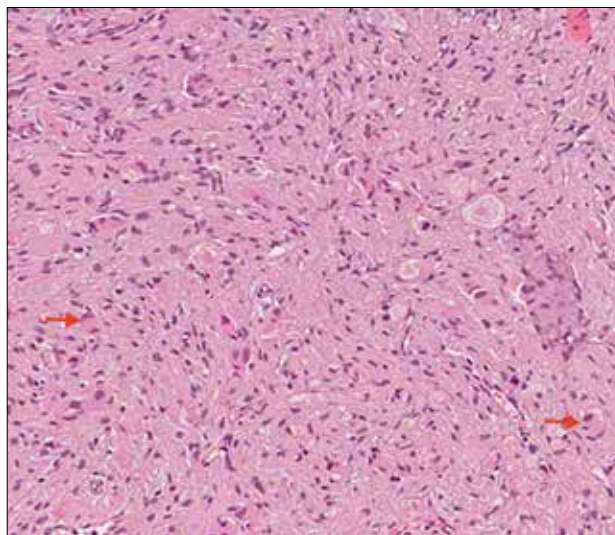


Рисунок 4

МСКТ ОБП, аксиллярная проекция, венозная фаза сканирования. Объемное образование правой доли печени, активно накапливающее контрастный препарат (указано стрелкой)

Figure 4

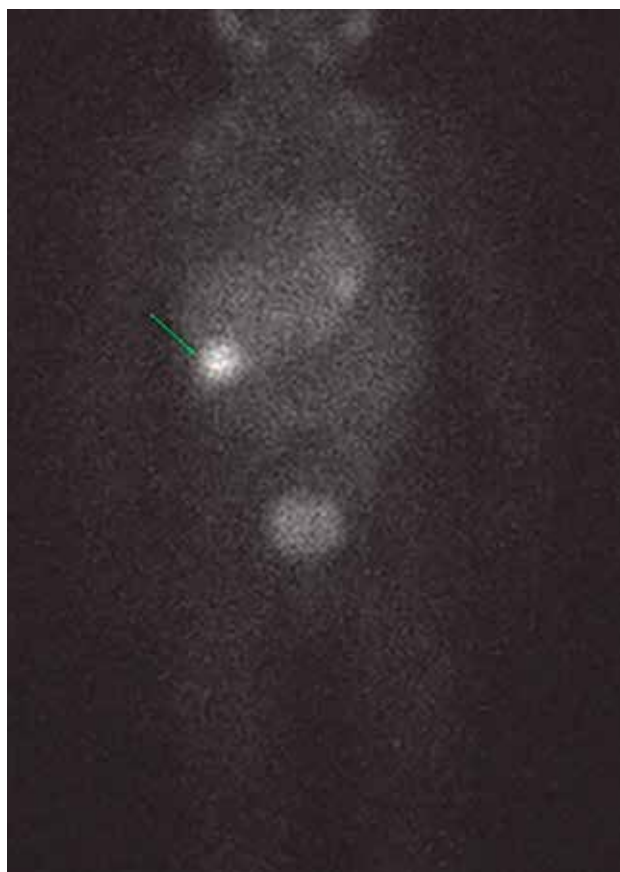
Multislice computed tomography of the abdominal cavity organs, the axillary projection, venous phase scanning. A space-occupying mass of the right lobe of the liver showing active enhancement (as indicated by the arrow)

**Рисунок 5**

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ. В проекции правой доли печени определяется очаг гиперфиксации РФП (указано стрелкой)

Figure 5

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. In the projection of the right lobe of the liver, there is a focus of increased MIBG uptake (as indicated by the arrow)



химиотерапии не показано. Принято решение продолжить динамическое наблюдение. В настоящее время длительность наблюдения составляет 24 мес. По данным контрольной МСКТ ОБП дальнейшего увеличения размеров образования не отмечено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

У девочки на 3-й день жизни по данным УЗИ ОБП обнаружено образование забрюшинного пространства слева. По данным проведенного дообследования (МСКТ ОБП) подтверждено наличие образования левого надпочечника, объемом 116 мл с факторами риска по данным визуализации (F4 – опухоль вовлекает в себя левую почечную ножку), а также выявлены множественные очаги в паренхиме печени от 2 до 13 мм.

В целях гистологической верификации в возрасте 3 недель ребенку выполнены лапароскопическая адреналэктомия слева, биопсия очага левой доли печени. Гистологическая картина (первичная опухоль и метастаз) соответствовала низкодифференцированной НБ. Цитогенетическим исследованием методом FISH амплификации гена *MYCN*, делеций 1p, 11q не выявлено. При морфологическом исследовании костного мозга атипичных клеток не обнаружено.

Таким образом, учитывая клинико-рентгенологические данные, результаты цитогенетического и морфологического исследований, ребенку был установлен диагноз: НБ левого надпочечника, 4S стадия по INSS, MS стадия по INRGSS. Ребенок stratифицирован в группу наблюдения по протоколу NB-2004 и оставлен под динамическим наблюдением. В процессе наблюдения отмечался некоторый рост единичных очагов в печени. В возрасте 1 года по данным контрольного обследования регресса метастатических очагов в печени не отмечено (рисунок 4).

Выполненная сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ показала патологическое накопление РФП в очагах в печени (рисунок 5).

В связи с наличием очага больших размеров в печени в целях определения дальнейшей тактики лечения ребенку выполнена биопсия. Гистологическая картина соответствовала ГН. По результатам проведенного дообследования других отдаленных очагов метастазирования не выявлено. Учитывая доброкачественный характер наиболее крупного очага печени, отсутствие данных за метастатические очаги в других регионах, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящий момент длительность динамического наблюдения составляет 41 мес. Ребенок жив без признаков рецидива заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Заболевание у девочки манифестировало в возрасте 1,5 года с жидкого стула, нарастающей слабости, вялости. Ребенок получал симптоматическую терапию с кратковременным положительным эффектом. Предварительные диагнозы звучали как синдром мальабсорбции, дисахаридная недостаточность, лактазная недостаточность. Состояние ребенка ухудшалось. По экстренным показаниям пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение с выраженными электролитными нарушениями (гипокалиемия), астеническим синдромом.

По данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК) и ОБП выявлено объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, размерами 74 × 38 × 97 мм.

В целях уточнения диагноза выполнена биопсия образования, гистологическая картина соответствовала низкодифференцированной НБ с низким МКИ.

В целях определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведено комплексное обследование в объеме лабораторных показателей (уровень НСЕ – 55,7 (норма < 16,3) нг/мл, ЛДГ – 283 (норма < 350) Ед/л, ферритин – 10 (норма 6–60) мкг/л), инструментальных методов (УЗИ ОБП, МСКТ ОГК, ОБП и малого таза с внутривенным контрастным усилением, МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением), морфологического исследования костного мозга (КМП из 4 точек), радиоизотопной диагностики (сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ), по данным которого выявлено МЙБГ-позитивное новообразование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, без убедительных данных за отдаленные очаги метастазирования, с интраканальным распространением опухоли через межпозвоночные отверстия Th9–12 справа, с перекрытием поперечника позвоночного канала на 30% (рисунок 6).

Диарейный синдром был расценен как паранеопластический. Поэтому первым этапом решено выполнить оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления опухоли забрюшинного пространства и заднего средостения справа более чем на 98%.

Согласно данным гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли верифицирована низкодифференцированная НБ, богатый стромой вариант с низким МКИ. По результатам цитогенетического исследования амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не выявлено.

Таким образом, установлен диагноз: низкодифференцированная НБ заднего средостения справа

с распространением в забрюшинное пространство, с интраканальным распространением через межпозвоночные отверстия Th9–12, с перекрытием поперечника позвоночного канала на 30%, 2-я стадия по INSS, L2 по INRGSS. Амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не выявлено. Группа наблюдения в рамках протокола NB-2004. Паранеопластический синдром – секреторная диарея.

Учитывая наличие эпидуральной компрессии, в целях уменьшения интраканального компонента опухоли ребенку в рамках протокола NB-2004 для группы наблюдения проведено 3 курса химиотерапии по схеме N4.

По данным контрольного обследования (МРТ позвоночника) отмечено уменьшение паравerteбрального и интраканального компонентов опухоли. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В процессе динамического наблюдения через 5 мес по данным МРТ позвоночника отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевого образования в паравerteбральных мягких тканях справа на уровне Th9–12 (с 14 до 32 см³, 129%), внутриканального экстрадурального компонента, расположенного в сегменте Th9–12 (с 1,5 до 3,5 см³, 130%), и стеноза позвоночного канала до 50–69% (было на 30–40%) (рисунок 7). Интересным представлялся факт, что образование не накапливало РФП при проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, хотя в дебюте заболевания опухоль была МЙБГ-позитивной.

Рисунок 6

МСКТ ОГК, ОБП и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования. Объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство с инвазией позвоночного канала менее 30%, диафрагмы и инфильтрацией мягких тканей спины

Figure 6

Multislice computed tomography of the thoracic organs, the abdominal cavity organs and the retroperitoneum, the axillary projection, arterial phase scanning. A space-occupying mass of the posterior mediastinum extending into the retroperitoneum, invading the spinal canal (involvement of less than 30%) and the diaphragm, and infiltrating the soft tissues of the back



В неврологическом статусе отмечалось появление мышечного тонуса в дистальных отделах мышц как симптоматики нарастания компрессии спинного мозга.

Учитывая появление клинической симптоматики эпидуральной компрессии, первым этапом было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли спинного мозга Th9–11 с нейрофизиологическим мониторингом. По результатам гистологического исследования картина соответствовала ГН.

Таким образом, учитывая результат гистологического исследования, а именно доброкачественный характер опухоли, вторым этапом выполнено оперативное вмешательство, направленное на удаление паравертебрального компонента. В пределах исследованного материала выявлена морфологическая картина ГН.

Учитывая феномен «созревания» опухоли, проведение специфической химиотерапии нецелесообразно. Пациентка оставлена под динамическим наблюдением, длительность которого составляет 18 мес без прогрессии опухоли.

Таким образом, представленные клинические случаи №1 и №3 продемонстрировали, что у пациентов с НБ группы наблюдения после завершения химиотерапии по поводу ЖУС отмечено увеличение в размерах остаточной опухоли, на первом этапе это могло быть расценено как прогрессия заболевания и без гистологической верификации увели-

чившегося остаточного компонента опухоли больные могли получить ПХТ, которая не привела бы к положительной динамике. У пациентки №3 также было отмечено не только увеличение остаточного паравертебрального, но и интраканального компонента опухоли с развитием неврологической симптоматики. Поэтому в данном случае выбор в пользу нейрохирургического вмешательства на первом этапе не только позволил гистологически верифицировать компонент опухоли, сдавливающий спинной мозг, но и носил терапевтический характер, так как основным методом лечения ГН является хирургическое вмешательство и проведение ПХТ в данном случае могло привести только к усугублению клинической картины. Кроме того, четко стал очевидным выбор хирургической тактики в отношении паравертебрального компонента опухоли.

Клинический случай №2 интересен не только тем, что произошло спонтанное «дозревание» низкодифференцированной НБ без проведения ПХТ через несколько месяцев после постановки диагноза, но и тем, что данный феномен присутствовал в метастатическом очаге, локализованном в печени. Данный метастатический очаг был достаточно крупных размеров при проведении визуализационных методов исследования (УЗИ, МРТ) и накапливал РФП при выполнении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (рисунки 4 и 5). Такие рентгенологические характеристики могли натолкнуть на мысль о проведении ПХТ на первом этапе и только длительно сохраняющийся стабильных размеров очаг, отсутствие ЖУС у данного больного, знание особенностей поведения нейрогенных опухолей (НБ) – феномен «дозревания», указывали на важность выполнения гистологического исследования перед принятием решения о дальнейшей тактике ведения.

Рисунок 7

МСКТ ОГК, ОБП и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования. Объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство с инвазией позвоночного канала более 60%, диафрагмы и инфильтрацией мягких тканей спины

Figure 7

Multislice computed tomography of the thoracic organs, the abdominal cavity organs and the retroperitoneum, the axillary projection, arterial phase scanning. A space-occupying mass of the posterior mediastinum extending into the retroperitoneum, invading the spinal canal (involvement of more than 60%) and the diaphragm, and infiltrating the soft tissues of the back



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Опухоли периферической нервной системы у детей представляют собой гетерогенную группу как доброкачественных, так и злокачественных образований. Патоморфология этих опухолей является важным прогностическим фактором. Согласно классификации Shimada, модифицированной Международным комитетом по патологии НБ (International Neuroblastoma Pathology Committee, INPC), выделяют 4 гистологических подтипа нейрогенных опухолей: НБ (различной степени дифференцировки), ГН узловая, ГН смешанная и ГН (созревающая и зрелая) [4, 5].

Морфологический диагноз ГН всегда был сложным, в особенности из-за его незначительного отличия от ГНБ. После внедрения международной классификации INPC в 1999 г. гистологическая характеристика ГН стала более определенной. Согласно

этой классификации, ГН гистологически представлена зрелой шванновской стромой с незначительным компонентом в виде рассеянных ганглиозных клеток. В свою очередь, ГНБ характеризуется четко определенными скоплениями нейробластов на разных стадиях дифференцировки, с менее выраженной шванновской стромой [6].

Макроскопически ГН может выглядеть как опухоль плотной консистенции, не имеющая капсулы, на срезе – серо-белая, без очагов некроза и кровоизлияний. Микроскопически ГН представлена нейрофиброматозной тканью, состоящей из шванновских клеток, имеющих скудную веретенообразную цитоплазму, волнистые темные ядра и мелкие ядрышки, среди которых просматриваются ганглиозные клетки [7].

Помимо гистологического варианта при нейрогенных опухолях наиболее значимыми маркерами, определяющими прогноз, являются статус гена *MYCN*, делеция или потеря гетерозиготности в локусах 1p и 11q, индекс МКИ, степень пloidности ДНК опухолевых клеток, а также определение экспрессии ряда рецепторов, одним из которых являются рецепторы к факторам роста вегетативной нервной системы (Trk-рецепторы).

Trk-рецепторы нейротрофинов, такие как TrkA (ген *NTRK1*), TrkB (ген *NTRK2*) и TrkC (ген *NTRK3*), играют важную роль в развитии периферической и центральной нервной системы и в патогенезе НБ [8, 9].

Высокая экспрессия рецепторов TrkA связана с благоприятными характеристиками НБ: более молодым возрастом, низкой частотой встречаемости неблагоприятных цитогенетических маркеров (например, отсутствие амплификации гена *MYCN*), локальными стадиями заболевания и, как следствие, более благоприятным прогнозом [10, 11]. Напротив, коэкспрессия TrkB совместно с лигандом BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) характеризует прогностически неблагоприятные формы НБ, в частности опухоли с наличием амплификации гена *MYCN*.

Показано, что судьба опухолей, экспрессирующих TrkA, зависит от присутствия в микроокружении фактора роста нервов (Nerve Growth Factor – NGF), являющегося лигандом данного рецептора. В присутствии NGF происходит нейрональная дифференцировка клеток, тогда как его отсутствие запускает механизмы апоптоза.

Таким образом, наличие в опухоли TrkA способствует ее возможной дифференцировке, что свидетельствует в пользу высокой вероятности благоприятного исхода. В свою очередь, наличие TrkB говорит о неконтрольном делении и подчеркивает склонность к агрессивному течению. ГН обычно имеют выраженную экспрессию TrkA, поэтому они особенно склонны к дифференцировке в присутствии NGF.

В настоящее время существуют понятия генетически и биологически «благоприятные» и «неблагоприятные» опухоли, предсказывающие клиническую картину течения заболевания. Опухоли с сегментарными абберациями (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q) в совокупности с экспрессией TrkB в силу своих биологических особенностей, вероятнее всего, будут характеризоваться опухолевой прогрессией. В то время как отсутствие сегментарных аббераций и экспрессия TrkA изменят биологическое поведение опухоли в благоприятную сторону, т. е. такая опухоль, возможно, созреет до ГН [12].

ГН впервые была описана Лоретцем в 1870 г. [13]. ГН может быть как первичной, возникающей *de novo*, так и вторичной, развившейся на фоне проведения химиотерапии или динамического наблюдения.

Впервые в мире трансформацию злокачественной НБ в ее доброкачественную форму, ГН, описали Кушинг и Вольбах в 1927 г. [14].

Достоверные данные о частоте встречаемости ГН отсутствуют в связи с тем, что нет систематической регистрации этого вида опухоли. По данным С. Spinelli и соавт., частота ГН составляет примерно 1 случай на 1 млн в общей популяции [15]. В некоторых источниках описывают превалирование лиц женского пола в структуре заболеваемости [16], в других исследованиях отсутствуют гендерные различия [17].

Редкость ГН обуславливает объективные трудности в диагностике и выборе тактики ведения (хирургическое удаление, наблюдение) и требует мультидисциплинарного подхода.

Первичные ГН, как правило, имеют стертую клиническую картину и могут протекать бессимптомно. Симптомы проявляются только в том случае, когда опухоли достигают значительных размеров, сдавливая соседние органы, либо образование имеет гормональную активность. В большинстве случаев они случайно обнаруживаются при выполнении визуализационных методов исследования, например при прохождении планового диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания. В частности, ГН часто являются причиной развития сколиоза у детей [18].

При вторичной ГН происходит созревание опухоли на фоне проведения терапии НБ или динамического наблюдения. Так, у детей с НБ группы высокого риска этот феномен выявляется отсрочено, по данным гистологического исследования после хирургического этапа лечения, который по рекомендациям протокола NB-2004 выполняется после 4 или 6 курсов ПХТ. В данном случае тактика лечения не будет отличаться, и вне зависимости от результатов гистологии такие пациенты будут продолжать терапию как больные группы высокого риска.

Отдельно стоит вопрос о тактике ведения пациентов группы наблюдения. В случае невозможности проведения радикального удаления опухоли ввиду сложного анатомического расположения тактика ведения может меняться. Некоторые авторы утверждают, что ребенка можно оставить под динамическим наблюдением [19]. Другие же, несмотря на благоприятный гистологический вариант, с учетом возможного роста опухоли в процессе динамического наблюдения и риска развития ЖУС в дальнейшем считают хирургическое лечение основным видом терапии пациентов с ГН.

Наиболее характерные участки анатомической локализации ГН – забрюшинное пространство и заднее средостение (приблизительно 90%) [20], реже область надпочечников, самой редкой локализацией является область шеи (около 5%) [21].

Хотя ГН является доброкачественной опухолью, в литературе есть единичные описания данной опухоли с отдаленными метастазами в печени [22], костях [23], которые также имеют доброкачественный характер при гистологическом исследовании.

Представленный в статье клинический случай №2 демонстрирует спонтанное дозревание метастатических очагов в печени у пациентки с 4S стадией НБ с изначально гистологически подтвержденным низкодифференцированным вариантом как в первичной опухоли, так и в метастатически измененной печени. Данный пример подчеркивает необходимость повторной гистологической верификации длительно сохраняющихся очагов как первичной опухоли, так и метастазов, прежде чем принять решение о необходимости инициации ПХТ.

В некоторых случаях ГН могут секретировать катехоламины, и у пациентов появляются симптомы, имитирующие феохромоцитому. ГН также может секретировать такие гормоны, как тестостерон, что указывает на плюрипотентность ее клеток-предшественников [24].

Методы визуализации, используемые для диагностики ГН, неспецифичны. Это методы, используемые для выявления и диагностики других злокачественных и доброкачественных образований (УЗИ, МСКТ, МРТ ОГК и ОБП). Основные находки при проведении компьютерной томографии ОБП – наличие массивного образования в забрюшинном пространстве живота с четкими, ровными контурами, однородное по своей структуре, слабо накапливающее контрастный препарат, градиент контрастирования до 20 HU к венозной фазе сканирования. Иногда может определяться связь с надпочечником. В структуре срединно расположенных ГН часто визуализируются крупные магистральные сосуды (аорта, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия), как в клиническом случае №1.

При проведении МРТ-исследования также визуализируется образование с низкоинтенсивным или изоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях, высокоинтенсивное на T2-взвешенных изображениях, слабо накапливающее парамагнетик после введения контрастного препарата.

Благодаря высокой специфичности и чувствительности сцинтиграфия с МЙБГ, меченным ¹²³I или ¹³¹I, широко используется в клинической практике у пациентов с нейрогенными опухолями [25–27]. К сожалению, высокие чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ не исключают наличие ложноотрицательных результатов. Основные причины, приводящие к появлению ложноотрицательных результатов, связаны с наличием МЙБГ-негативных опухолей у 10% пациентов [28], фармакологическим влиянием различных препаратов, выполнением исследования после начала химиотерапии, уникальным биологическим поведением опухоли (способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли) [29, 30]. Дополнительно в ряде публикаций продемонстрированы противоречивые результаты по накоплению МЙБГ у пациентов с ГНБ и ГН. Так, в исследовании, включающем 37 детей с нейрогенными опухолями, из которых 3 были с ГН и 3 с ГНБ, результаты сцинтиграфии с МЙБГ были позитивны у всех пациентов [31]. Тогда как S. Неуман и соавт. в своей работе на небольшой группе пациентов показали, что сцинтиграфия с МЙБГ была ложноотрицательной в 70% случаев ГНБ и ГН [32]. В настоящее время нет публикаций с оценкой частоты накопления МЙБГ при ГН, которые включали бы большое количество данных. Однако в ряде научных публикаций было показано, что интенсивность накопления МЙБГ у пациентов с ГН ниже или существенно ниже, чем при ГНБ и НБ [33, 34]. Этот факт позволяет предположить, что использование протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» при сцинтиграфии с МЙБГ у пациентов с нейрогенной опухолью может уменьшить количество ложноотрицательных случаев.

ГН нечувствительны к химиотерапии, их основным методом лечения является хирургическая резекция [35]. Однако оперативное вмешательство, как правило, считается необходимым только тогда, когда опухоль локализована и ее удаление не представляет больших трудностей или имеется значительное компрессионное воздействие образования на соседние ткани и есть функциональные проблемы [36, 37]. Если возможно выполнение полной хирургической резекции, проведение операции может быть выполнено уже при постановке диагноза. Если данная опция невозможна, прибегают к биопсии образования.

Зачастую сложность оперативного вмешательства обусловлена наличием IDRF и потенциальным риском развития интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому вопрос об объеме хирургической резекции решается индивидуально с учетом размеров образования, анатомической локализации, связи с магистральными сосудами и органами, а также предпочтений семьи.

Процесс дифференцировки и созревания нейrogenных опухолей может быть неоднородным, и кластеры клеток на разных стадиях могут сосуществовать в одной и той же опухоли [36]. Точное диагностическое различие между ГН и другими более агрессивными новообразованиями, такими как НБ и ГНБ, остается серьезной клинической проблемой [38].

В процессе динамического наблюдения за ГН может отмечаться увеличение образования в размерах. В статье канадских исследователей N. Alexander и соавт. был отмечен рост ГН и ГНБ при динамическом наблюдении около 0,3 см в год [39]. Вероятнее всего, процесс обусловлен пролиферацией шванновской стромы. В литературе имеются также данные, свидетельствующие о злокачественной трансформации ГН [35]. Однако описанные случаи требуют детальной оценки, возможно, полученные данные были связаны с неправильной интерпретацией гистологического материала в результате забора для биопсии небольшого его количества.

Пациенты с ГН имеют благоприятный прогноз с хорошим качеством жизни, тем не менее все пациенты, особенно с первично нерезектабельными образованиями, должны динамически наблюдаться в течение длительного времени при помощи визуализационных методов: УЗИ, МСКТ и МРТ (проведение МРТ предпочтительнее ввиду доброкачественного характера ГН для снижения лучевой нагрузки). Длительность наблюдения определяется анатомической локализацией и размерами ГН и риском потенциального развития ЖУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен спонтанного или индуцированного созревания НБ до ГН является уникальным и крайне интересным процессом в изучении биологии нейrogenных опухолей. Этот факт необходимо учитывать при ведении больных с НБ группы наблюдения (особенно локальной прогрессии) или при длительном наблюдении за пациентами с остаточным компонентом. Всегда необходимо помнить, что данный процесс может затрагивать и метастатические очаги.

Мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных специальностей (детских онкологов, хирургов, врачей лучевой диагностики) позволит определить оптимальный план лечебных мероприятий, минимизировав риски и возможные негативные последствия терапии у данной группы пациентов.

Необходимо дальнейшее изучение биологии данного процесса для лучшего понимания всех механизмов, участвующих в процессе трансформации НБ до ГН, для того чтобы это можно было использовать, например, в терапии больных с НБ группы высокого риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Babakhanova S.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

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

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

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

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

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

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

Литература

1. Johnsen J.I., Dyberg C., Wickström M. Neuroblastoma – A Neural Crest Derived Embryonal Malignancy. *Front Mol Neurosci* 2019; 12 (9): 1–11. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00009
2. Cecchetto G., Mosseri V., De Bernardi B., Helardot P., Monclair T., Costa E., et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (33): 8483–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4661
3. Терновая Е.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Щербakov А.П., Варфоломеева С.Р., Рубцова Н.А. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (3): 31–43.
4. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata, J., Joshi V.V., Roald B., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990715)86:2<364::aid-cn-cr21>3.0.co;2-7
5. 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. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451–61. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2451::aid-cn-cr1595>3.0.co;2-s
6. Okamoto C., London W.B., Naranjo A., Hogarty M.D., Gastier-Foster J. M., Look A.T.,

- et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: A report from the CCG and COG. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53 (4): 563–9. DOI: 10.1002/pbc.22106
7. De Lellis R. The adrenal glands. In: *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Edited by Sternberg S.S. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 1 (14): 589–623.
8. Brodeur G.M., Nakagawara A., Yamashiro D.J., Ikegaki N., Liu X.G., Azar C.G., et al. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *Neurooncol* 1997; 31 (1–2): 49–55.
9. Thiele C.J., Li Z., McKee A.E. On Trk-the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (19): 5962–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-065110
11. Tanaka T., Hiyama E., Sugimoto T., Sawada T., Tanabe M., Ida N. Trk A Gene expression in neuroblastoma. The clinical significance of an immunohistochemical study. *Cancer* 1995; 76 (6): 1086–95. DOI: 10.1002/1097-0142(19950915)76:6<1086::aid-cnrcr2820760625>3.0.co;2-8
12. Строганова А.М., Карселадзе А.И. Нейробластома: морфологическая структура, молекулярно-генетические особенности и прогностические факторы. *Успехи молекулярной онкологии* 2016; 3 (1): 32–43. DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
13. Kaufman M.R., Rhee J.S., Fuegelman L.J., Costantino P.D. Ganglioneuroma of the Parapharyngeal Space in a Pediatric Patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (6): 702–4. DOI: 10.1177/019459980112400625
14. Cushing H., Wolbach S.B. The Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a Benign Ganglioneuroma. *Am J Pathol* 1927; 3 (3): 203–16.7.
15. Spinelli C., Rossi L., Barbetta A., Ugoletti C., Strambi S. Incidental ganglioneuromas: a presentation of 14 surgical cases and literature review. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 547–54. DOI: 10.1007/s40618-014-0226-y
16. Caballero O., Ferris J., Verdeguer A., Esquembre C., Castel V. Visualization of a ganglioneuroma by means of scintigraphy with ¹³¹I-MIBG. *Eur J Nucl Med* 1986; 12 (7): 351–2. DOI:10.1007/bf00263818
17. Allende D.S., Hansel D.E., MacLennan G.T. Ganglioneuroma of the Adrenal Gland. *J Urol* 2009; 182 (2): 714–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.036
18. Kara T., Oztunali C. Radiologic findings of thoracic scoliosis due to giant ganglioneuroma. *Clin Imaging* 2013; 37: 767–8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.11.003
19. Decarolis B., Simon T., Krug B., Leuschner I., Vokuhl C., Kaatsch P., et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer* 2016; 16: 542. DOI: 10.1186/s12885-016-2513-9
20. Miyake M., Tateishi U., Maeda T., Arai Y., Seki K., Hasegawa T., et al. A case of ganglioneuroma presenting abnormal FDG uptake. *Ann Nucl Med* 2006; 20 (5): 357–60. DOI: 10.1007/bf02987247
21. Lima A.F., Moreira F.C., Menezes A., Dias L. Cervical Ganglioneuroma in Pediatric Age: A Case Report. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2018; 56 (4): 237–40. DOI: 10.5152/tao.2018.3690
22. Jung H.R., Kang K.J., Kwon J.H., Kang Y.N. Adrenal ganglioneuroma with hepatic metastasis. *J Korean Surg Soc* 2011; 80 (4): 297–300. DOI: 10.4174/jkss.2011.80.4.297
23. Garvin J.H., Lack E.E., Berenberg W., Frantz C.N. Ganglioneuroma presenting with differentiated skeletal metastases. Report of a case. *Cancer* 1984; 54 (2): 357–60. DOI: 10.1002/1097-0142(19840715)54:2<357::aid-cnrcr2820540230>3.0.co;2-4
24. Adas M., Koc B., Adas G., Ozulker F., Aydin T. Ganglioneuroma presenting as an adrenal incidentaloma: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 131. DOI: 10.1186/1752-1947-8-131
25. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39 (4): 679–88.
26. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C. (¹²³I)-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52 (7): 784–90. DOI: 10.1002/pbc.21932
27. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (5): 345–53. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.001
28. Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G., Cabria M., Nantron M., De Bernardi B. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (2): 153–5. DOI: 10.1002/1096-911x(200008)35:2<153::aid-mpo18>3.0.co;2-7
29. Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J., Mather S.J., Trainer P.J., Britton K.E. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13 (7): 513–21. DOI: 10.1097/00006231-199207000-00006
30. Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36 (1): 258–78. DOI: 10.1148/rg.2016150099
31. Feine U., Müller-Schauenburg W., Treuner J., Klingebiel T.H. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) labeled with ¹²³I/¹³¹I in neuroblastoma diagnosis and follow-up treatment with a review of the diagnostic results of the International Workshop of Pediatric Oncology held in Rome, September 1986. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15 (4): 181–7. DOI: 10.1002/mpo.2950150408
32. 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
33. Fendler W.P., Wenter V., Thornton H.I., Ilhan H., von Schweinitz D., Coppenrath E. Combined Scintigraphy and Tumor Marker Analysis Predicts Unfavorable Histopathology of Neuroblastic Tumors with High Accuracy. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132809. DOI: 10.1371/journal.pone.0132809
34. Кайлаш А., Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В., Рощин В.Ю. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейrogenными опухолями по накоплению ¹²³I-МИБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 68–78. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78
35. Rozmus J., Langer M., Murphy J.J., Dix D. Multiple persistent ganglioneuromas likely arising from the spontaneous maturation of metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 (2): 151–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318221ca82
36. Sanchez-Galan A., Barrera S., Vilanova-Sánchez A. Martín S., Lopez-Fernandez S., García P. Ganglioneuroma: to operate or not to operate. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24 (1): 25–30. DOI: 10.1055/s-0033-1358790
37. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Ликарь Ю.Н., Рощин В.Ю., Муфтахова Г.М. Ганглионейрома у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 13 (3): 33–41.
38. Camelo M., Aponte L., Lugo-Vicente H. Dopamine-secreting adrenal ganglioneuroma in a child: beware of intraoperative rebound hypertension. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (9): E29–32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.04.017
39. Alexander N., Sullivan K., Shaikh F., Irwin M. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (5): 1–9. DOI:10.1002/pbc.26964