

Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, И.Н. Черезова¹, И.В. Осипова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, I.V. Osipova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нейробластома — злокачественная эмбриональная опухоль детского возраста, происходящая из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 50% от всех опухолей первого года жизни, отличается высокой смертностью. В основе развития опухолевого процесса при данной нозологии лежат генетические нарушения, которые могут быть связаны с сегментарными поломками в хромосомах либо изменением их числа. Наличие aberrаций локусов 1p и 11q служит критерием определения группы риска, а амплификация *NMYC* онкогена — показателем агрессивности заболевания. Основной причиной смерти при нейробластоме является гепатомегалия в результате метастазирования в печень и развития тяжелых угрожающих жизни осложнений. Представленный случай демонстрирует положительный исход заболевания у новорожденного ребенка, имеющего прогностически неблагоприятные факторы, при рано начатом комплексном лечении, включающем полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию костного мозга.

Ключевые слова: новорожденные, нейробластома, лечение, исход.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Осипова И.В. Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 194–197. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Neuroblastoma is a malignant embryonic tumor of childhood originating from progenitor cells of the sympathetic nervous system. It accounts for 50% of all tumors in the first year of life with a high mortality rate. The development of the tumor process in this nosology is based on genetic disorders that may be associated with segmental breakdowns in chromosomes or a change in their number. The presence of aberrations of 1p and 11q loci serves as a criterion for determining the risk group, and amplification of the *NMYC* oncogene is an indicator of the aggressiveness of the disease. The main cause of death in neuroblastoma is hepatomegaly as a result of liver metastasis and the development of severe life-threatening complications. The presented case demonstrates a positive outcome of the disease in a newborn child with prognostically unfavorable factors, with early complex treatment, including polychemotherapy, surgical removal of the tumor and bone marrow transplantation.

Key words: newborns, neuroblastoma, treatment, outcome

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Osipova I.V. Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 194–197 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Нейробластома — злокачественная опухоль эмбрионального типа, развивающаяся из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 7–10% от всех опухолей детского возраста, включая лейкозы, занимает третье место в структуре смертности детского населения от злокачественных новообразований [1–3]. Встречается только у детей, так как формирование симпатических ганглиев продолжается после рождения ребенка и заканчивается к 5 годам. Нейробластома — самая частая опухоль у детей первого года

жизни. Дебют заболевания чаще отмечается в возрасте 18 мес.

Причины образования нейробластомы не выяснены. Отсутствуют доказательства влияния на развитие болезни неблагоприятных факторов внешней среды, наличия профессиональных вредных факторов у родителей, приема лекарственных препаратов, курения и употребления алкоголя во время беременности [1, 4, 5]. Болезнь начинается при возникновении мутации в эмбриональных нейробластах, которые не могут перейти в зрелые нервные клетки симпатических ганглиев или клетки надпочечников, и продолжают деление в отсутствие дифференцировки. По мере роста ребенка вероятность созревания мутировавших нейробластов уменьшается, риск формирования опухоли увеличивается. Имеется предположение, что эмбриональные нервные клетки начинают мутировать еще до рождения ребенка. Характерными генетическими дефектами при нейробластоме служат потеря участка короткого плеча хромосомы 1 (1p36), длинного плеча хромосомы 11 (11q) или увеличение длинного плеча хромосомы

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565

Borismk1@rambler.ru

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Ильяна Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

17 (+17q). У 30% больных в клетках опухоли обнаруживаются амплификация или экспрессия онкогена *NMYC*. Наличие этой аномалии имеет неблагоприятное прогностическое значение [6–9].

Основными источниками опухолевого роста служат симпатический нервный ствол и нервная ткань надпочечников. В 40% случаев опухоль локализуется в надпочечниках, в 30% — в забрюшинном пространстве, в 20% — в области груди и шеи. Клинические проявления нейробластомы неспецифичны, зависят от локализации опухоли, степени поражения прилежащих органов и тканей, наличия метастазов, заболевание способно протекать под «масками» других форм патологии. Расположение опухоли в шейно-грудном отделе характеризуется синдромом Горнера и уплотнениями на шее и груди. Наличие новообразования в заднем средостении сопровождается кашлем, одышкой, синдромом верхней полой вены, дисфагией, срыгиванием. Плотная, малоподвижная опухоль с характерными клиническими проявлениями — боль в животе, нарушение акта дефекации и мочеиспускания — характерна для забрюшинной локализации. Прорастание опухоли в межпозвоночные отверстия формирует вялые параличи нижних конечностей.

В 80% наблюдений опухоль находят случайно, при профилактическом осмотре у врача или во время рентгенологического, сонографического исследования по другой причине. Жалобы у больных появляются при значительных размерах опухоли, ее метастазировании, когда нарушается работа окружающих органов и тканей. Более 50% пациентов к моменту диагностики нейробластомы имеют метастазы [10, 11]. Наличие последних характеризуется быстрым увеличением печени, образованием узлов на коже голубоватого цвета, болями в костях, увеличением лимфатических узлов, кровоизлияниями на слизистых оболочках и коже, панцитопенией. Наиболее важный клинический симптом при нейробластоме — боль, которая встречается у 35% пациентов [12]. Бессимптомное течение, спонтанная регрессия опухоли, способность к созреванию в ганглионеврому или стремительному, агрессивному течению с метастазированием составляют особенность нейробластомы [1, 11].

Для диагностики нейробластомы используют рентгенографическое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) [12]. Для уточнения распространения опухоли и поиска очагов в других областях тела проводят сцинтиграфию, исследование костного мозга. Одним из маркеров нейробластомы служит определение нейроспецифической энolahзы (NSE). Фермент NSE указывает не только на развитие опухолевого процесса, а имеет прогностическое значение:

чем ниже уровень этого маркера, тем благоприятнее прогноз. Окончательный диагноз устанавливается только гистологически при биопсии или удалении опухоли. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование признаны обязательными диагностическими тестами. На современном этапе лечение нейробластомы проводится в соответствии с группой риска, которая определяется сочетанием прогностических факторов. К прогностическим факторам относят возраст ребенка на момент постановки диагноза, стадию заболевания, молекулярно-генетическую характеристику опухоли, включающую статус гена *NMYC* и наличие делеции 1p36 [13].

Клинический случай. Мальчик Г., родился от первой беременности, осложненной угрозой преждевременных родов, железодефицитной анемией, ангиопатией сетчатки. Роды первые на сроке 41–42 нед, масса тела при рождении 3700 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период ранней адаптации протекал без осложнений, находился на грудном вскармливании. Из роддома ребенок выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. При активном патронаже в возрасте 15 дней жизни у ребенка были отмечены беспокойство, резкое увеличение размеров живота, печени, нижний край которой пальпировался ниже уровня пупка. При УЗИ обнаружено объемное образование в брюшной полости, увеличение печени и селезенки. Мальчик по неотложным показаниям госпитализирован в ДРКБ Казани.

При осмотре состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет опухолевой интоксикации, выраженного болевого синдрома. Кожные покровы бледные, сухие, двигательная активность достаточная, мышечный тонус умеренно снижен, видимые слизистые оболочки чистые. В легких выслушивалось пуэрильное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот увеличен, напряжен, окружность его составляла 45 см вследствие гепатоспленомегалии. По передней поверхности живота отмечался выраженный сосудистый рисунок, кожа над животом блестящая. Стул и мочеиспускание нарушены не были. В общем анализе крови выявлены анемия средней степени тяжести (эритроциты $2,62 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 86 г/л, гематокрит 26,2%), тромбоцитопения ($34 \cdot 10^9/л$). Биохимическое исследование крови характеризовалось повышением уровня щелочной фосфатазы до 359 ед/л и трансаминаз (аланинаминная — 11,8 ед/л; аспартатаминная — 124,2 ед/л). Определялись высокие уровни маркеров опухолевого процесса: альфа-фетопротеин 6267 МЕ/мл, NSE >200 мкг/л. В миелограмме опухолевые клетки не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости выявляло значительное увеличение печени крупнозернистой, диффузно-неоднородной структуры, с включениями множественных узловых образований от 10 до 50 мм,

эхогенность печени была неоднородно повышена. Селезенка увеличена и составляла 75×33 мм. Левая почка визуализировалась частично нижним полюсом и средней третью, на область верхнего полюса наслаивалось эхогенное образование 54×51 мм с мелкими гиперэхогенными включениями. При РКТ брюшной полости визуализировалось объемное образование левой почки больших размеров 55×57×55 мм. Четкой визуализации левого надпочечника не было. Определялись диффузно-очаговое поражение обеих долей печени, увеличенные парастеральные, диафрагмальные лимфатические узлы справа. В нижних отделах брюшной полости и полости малого таза отмечен выпот. Томография грудной полости выявляла признаки легочной гипертензии, сужение просвета правого главного бронха, множественные метастазы на диафрагме с обеих сторон и увеличенные лимфатические узлы. Метастазы в головном мозге не обнаруживались.

Согласно Международной системе определения стадий нейробластом (International neuroblastoma staging system, INSS, 1986), различают четыре клинические стадии. С учетом выявленных изменений при РКТ была проведена пункционная биопсия опухолевого образования в области левой почки. Гистологическое исследование биоптата опухоли дало заключение: низкодифференцированная нейробластома с низким индексом митотической активности. На основании результатов исследований ребенку был выставлен клинический диагноз: *низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника, IV стадия, метастатическое поражение печени, наддиафрагмальных лимфоузлов. Группа высокого риска.*

На 5-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания пролиферативного синдрома, появления респираторных и гемодинамических нарушений, усилился болевой синдром, ребенок начал стонать, присоединились симптомы нижней полой вены, нарастали анемический и тромбоцитопенический синдромы (эритроциты $1,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 60 г/л, тромбоциты $18 \cdot 10^9/л$). Кожные покровы приобрели бледно-цианотичный оттенок, мраморный рисунок, появились отечность и одутловатость лица. При аускультации легких выслушивались влажные хрипы по всем полям, дыхание было ослаблено, насыщение крови кислородом колебалось в пределах 93–98%. Прогрессирование дыхательных нарушений обусловили необходимость перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких. Над областью сердца выслушивался систолический шум, артериальное давление поддерживалось кардиотоническими препаратами на уровне 80/55 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 128–150 уд/мин. Окружность живота к этому времени увеличилась до 54 см, появились отеки на нижних конечностях до бедер, отек и напряжение увеличенной мошонки, наруше-

ние мочеиспускания. Учитывая тяжесть состояния ребенка, хирургическое удаление опухоли было отложено до стабилизации состояния пациента.

При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии получал кардиотоническую, гемостатическую, гормональную терапию, заместительную терапию эритроцитарной массой и плазмой, антибактериальные препараты. В возрасте 1 мес по жизненным показаниям была начата полихимиотерапия по протоколу NB2004. После двух курсов полихимиотерапии купировались болевой и отечный синдромы, респираторные нарушения. Через 20 дней лечения значительно сократились размеры опухолевого образования и печени, уровень NSE снизился до 18,9 мкг/л. Повторное РКТ грудной клетки признаков опухолевых очагов в легких, метастаз и увеличенных лимфатических узлов не выявляло. Просвет трахеи и главных бронхов были свободными. Сохранялись патологическое образование в проекции левого надпочечника размером 43×50×50 мм с деформацией верхнего полюса левой почки, гепатоспленомегалия с множественными патологическими очагами в паренхиме печени и селезенки.

При повторном цитогенетическом исследовании опухоли методом FISH (fluorescence in situ hybridization) обнаружены амплификация гена *NMYC*, делеция 1p, что служит одним из главных показателей агрессивности заболевания и ранней устойчивости к химиотерапии. Низкий митотический индекс, выявленный у ребенка, и отсутствие делеции 11(q23) давали надежду на благоприятный исход терапии [9].

Проведение полихимиотерапии сопровождалось гематологической токсичностью со снижением уровня лейкоцитов до 100 в 1 мкл, тромбоцитов — до 7000 в 1 мкл, тяжелым стоматитом, гастроинтестинальной токсичностью IV степени, синдромом срыгиваний и рвоты. После 5 курсов лечения ребенку в возрасте 5 мес было проведено оперативное удаление нейробластомы левого надпочечника. Гистологическое исследование удаленной опухоли выявляло выраженный терапевтический патоморфоз с массивным некрозом опухоли, наличием в ней кальцинатов.

Ребенок относился к группе высокого риска по следующим признакам: IV стадия заболевания, амплификация гена *NMYC* и ранний возраст. Лечение больных данной группы включает интенсивную полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В возрасте 7 мес мальчику проведена трансплантация костного мозга в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (Москва). Посттрансплантационный период протекал с осложнениями. Ребенок перенес сепсис, энтеропатию, миокардит. В настоящее время мальчику 11 мес. Родители жалоб не предъявляют. Физическое развитие соответствует возрасту (масса тела ребенка 10 300 г). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических

образований достоверно не определяет, показатель NSE 0021,1 мкг/л. Показатели гемограммы и биохимические константы в пределах возрастной нормы.

Заключение

Терапия нейробластомы у детей из группы высокого риска сопряжена со значительными трудностями. Нейробластомы с амплификацией гена *НМУС*, делеций в коротком плече хромосомы 1р классифицируются как неблагоприятная гистологи-

ческая группа с низкой выживаемостью пациентов. Данное сочетание редко встречается у детей первого года жизни. Представленный случай демонстрирует благоприятный исход болезни в результате комплексного лечения пациента, имеющего прогностически неблагоприятные факторы: рано начата полихимиотерапия с последующим хирургическим удалением нейробластомы, своевременно проведена трансплантация костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Качанов Д.Ю., Тамазан Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010; 1(9): 14–22. [Kachanov D.Yu., Tamazyan G.V., Kryuchko N.V., Dobrynina Yu.V. Malignant neoplasms in children of the first year of life. *Voprosi gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii* 2010; 1(9): 14–22. (in Russ.)]
2. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 65–86
3. 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): 985–993. DOI: 10.1002/pbc.24433
4. Tulla M., Berthold F., Graf N., Rutkowski S., von Schweinitz D., Spix C., Kaatsch P. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics* 2015; 136(3): 623–632. DOI: 10.1542/peds.2015-1224
5. Hero B., Berthold F. Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 2019. <http://kinderkrebsinfo.de>
6. Schleiermacher G., Mosseri V., London W.B., Maris J.M., Brodeur G.M. et al. Segmental chromosomal changes have a predictive effect on neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012; 107(8): 1418–1422. DOI: 10.1038/bjc.2012.375
7. Depuydt P., Boeva V., Hocking T.D., Kannudt R., Ambros I.M., Ambros P.F. et al. Genomic Amplifications and Distal 6p Loss: New Markers of Poor Survival in High-Risk Neuroblastoma Patients. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1084–1093. DOI: 10.1093/jnci/djy 022
8. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. MYCN Amplification Predicts Poor Prognosis Based on In Situ Interphase Fluorescence Hybridization Analysis of Bone Marrow Cells in Neuroblastoma Metastases to the Bone Marrow. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 43. DOI: 10.1186/s12935-017-0412-z
9. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. Deletion of chromosome 11q23 band predicts poor prognosis in patients with metastatic neuroblastoma in the bone marrow without MYCN amplification. *Cancer Commune (London)* 2019; 39(1): 68. DOI: 10.1186/s40880-019-0409-1
10. Кугейко Т.Б., Зборовская А.А., Бегун И.В., Пролесковская И.В., Алейникова О.В., Быданов О.И. Эпидемиология и результаты лечения нейробластомы у детей в республике Беларусь за период 2002–2011 гг. Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 3(12): 15–22. [Kugeiko T.B., Zborovskaya A.A., Begun I.V., Proleskovskaya I.V., Aleinikova O.V., Bydanov O.I. Epidemiology and treatment results for neuroblastoma in children in the Republic of Belarus for the period 2002–2011. *Voprosi gematologii i immunopatologii v pediatrii* 2013; 3(12): 15–22. (in Russ.)]
11. Morgenstern D., London W.B., Stevens D., Volchenbum S.L., Simon T., Nakagavara A. et al. Prognostic value of nature and the burden of metastatic disease in patients with neuroblastoma stage 4: A study from the database of the International Neuroblastoma Risk Group. *Eur J Cancer* 2016; 65: 1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.005
12. Кирилова О.А., Волкова Л.Д., Михайлова Е.В., Захарова Е.В., Поляков В.Г., Казанцев А.П. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей. Онкопедиатрия 2015; 2(2): 121–130. [Kirilova O.A., Volkova L.D., Mikhailova E.V., Zakharova E.V., Polyakov V.G., Kazantsev A.P. Clinical features and radiation diagnostics of intraparenchymal neuroblastoma in children. *Onkopediatriya (Oncopediatrics)* 2015; 2(2): 121–130. DOI: 10.15690/onco.v2i2.1343. (in Russ.)]
13. Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator [Electronic resource]. 2004. URL: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed: 12.12.2019.)

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.