

Дифференциальная диагностика кистозной формы нейробластомы и кровоизлияния в надпочечник у детей первых месяцев жизни

Е.В. Феоктистова, Н.Г. Ускова, С.Р. Варфоломеева, Г.В. Терещенко, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачёв

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Ускова Наталья Геннадьевна, канд. мед. наук, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 6496. E-mail: nataliyauskova@gmail.com

Дифференциальная диагностика объемных образований в проекции надпочечников у новорожденных детей и детей первых месяцев жизни – чрезвычайно сложная клиническая задача. В данном случае чаще всего речь идет о врожденных кистозных нейробластомах и кровоизлиянии в надпочечник. Как правило, отсутствие клинической симптоматики и схожесть данных визуализации не позволяют четко дифференцировать данные патологические состояния, в связи с этим во многих случаях методом выбора становится оперативное удаление образования с последующей гистологической верификацией. Однако все больше исследователей высказывают мнение о том, что необходимо придерживаться консервативно-выжидательной тактики в отношении детей первых месяцев жизни. В статье представлен случай наблюдения за пациентом с образованием надпочечника, описаны трудности, с которыми столкнулись авторы при постановке окончательного клинического диагноза.

Ключевые слова: антенатальная диагностика, врожденная кистозная нейробластома, дети первых месяцев жизни, кровоизлияние в надпочечник, новорожденные дети.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-62-68

Differential diagnosis of congenital cystic neuroblastoma and prenatal adrenal hemorrhage in children of the first months of life

Correspondence:

Natalia G. Uskova, National Research Practice Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 6496. E-mail: nataliyauskova@gmail.com

E.V. Feoktistova, N.G. Uskova, S.P. Varfolomeeva, G.V. Tereshchenko, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, S.P. Talypov, N.C. Grachev

National Research Center of Pediatric Hematology, oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Differential diagnosis of adrenal gland tumor in neonates and children of the first months of life is an extremely difficult clinical task. Most often, it is congenital cystic neuroblastoma or prenatal adrenal hemorrhage. As a rule, it is hard to make the right diagnosis due to absence of clinical presentation and similarity of visualization data therefore sometimes surgical tumor removal followed by histological verification becomes the method of choice. The article presents a clinical case of the adrenal gland tumor in 5-months old boy. Authors discuss the difficulties in the formulation of the final clinical diagnosis.

Key words: antenatal diagnostics, congenital cystic neuroblastoma, adrenal hemorrhage, neonates, children.

Широкое использование перинатальных ультразвуковых исследований привело к выявлению все большего количества бессимптомных объемных образований в области надпочечников у плодов и новорожденных. Забрюшинно, над верхним полюсом почки, могут располагаться дубликационные кисты первичной передней кишки, поддиафрагмальный секвестр легкого, тератомы и др. Однако в данной возрастной группе основной дифференциальный диагноз при наличии образования с кистозным компонентом той или иной степени выраженности в супраренальной области следует проводить между кровоизлиянием в надпочечник (КН) и врожденной нейробластомой (ВН). Кровоизлияния в

надпочечник у новорожденных могут быть спонтанными, но чаще происходят у недоношенных, а также бывают следствием родовой травмы, асфиксии, сепсиса, аутоиммунных заболеваний, коагулопатии или тромбоцитопении.

Нейробластома – самая распространенная злокачественная опухоль, выявляемая в перинатальный период; первично она чаще располагается именно в области надпочечника. Нейрогенные опухоли могут быть солидными, кистозно-солидными и полностью кистозными, кроме того, возможно динамическое изменение структуры опухоли [1, 2]. Схожесть данных визуализации в этих случаях объясняется тем, что гематомы надпочечников приобретают

вид жидкостной кисты в процессе лизиса кровяного сгустка, а врожденные нейробластомы, по данным *S. Acharya*, в 44% случаев также носят кистозный характер [1].

Супраренальные кистозные образования, обусловленные КН или ВН, в процессе внутриутробного развития, как правило, не достигают больших размеров и не оказывают влияния на состояние здоровья матери и плода во время беременности. Так, фетальная водянка и презклампсия описаны только при метастатических формах нейробластомы с высоким уровнем катехоламинов в кровеносном русле [3].

Аntenатальные КН и ВН, как правило, не нарушают естественного течения родов и раннего неонатального периода. Однако тактика ведения новорожденных при наличии КН в стадии инволюции и ВН может существенно различаться [4]. Выбор рациональных способов лечения и динамического наблюдения затруднен ввиду отсутствия общепризнанного и достоверного алгоритма дифференциальной диагностики кистозных форм КН и ВН.

Клинический случай

Мальчик П., поступил в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 5 мес. Из анамнеза известно, что беременность матери протекала без особенностей, ребенок родился на 36–37-й неделе гестации в

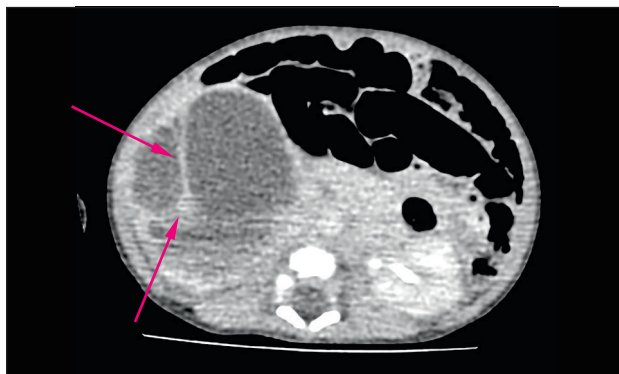
Рисунок 1

КТ брюшной полости (нативная фаза): массивное кистозное образование в проекции правого надпочечника



Рисунок 2

КТ брюшной полости с контрастным усилением (отсроченная фаза): перегородки в структуре образования, накапливающие контрастный препарат



результате стремительных домашних родов. На фоне развития респираторного дистресс-синдрома в первые сутки жизни ребенок был переведен в реанимационное отделение, где находился на искусственной вентиляции легких в течение четырех дней. При поступлении в неонатальное отделение на первых сутках жизни при пальпации в правых отделах живота было обнаружено безболезненное объемное образование. После консультации онколога на 5-е сутки жизни выполнена инициальная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением: в забрюшинном пространстве справа, в области надпочечника, выявлено массивное гиподенсивное образование размером 51×50×59 мм, объемом 79 см³, неправильной округлой формы, плотностью 15–20 HU, не накапливающее контрастный препарат в основной своей массе, но с наличием перегородок в его нижней части, интенсивно накапливающих контраст. Образование деформирует верхний полюс правой почки, оттесняя ее книзу. Эвакуация контрастного препарата своевременная. Нижняя полая вена проходит по медиальному контуру образования (рис. 1, 2).

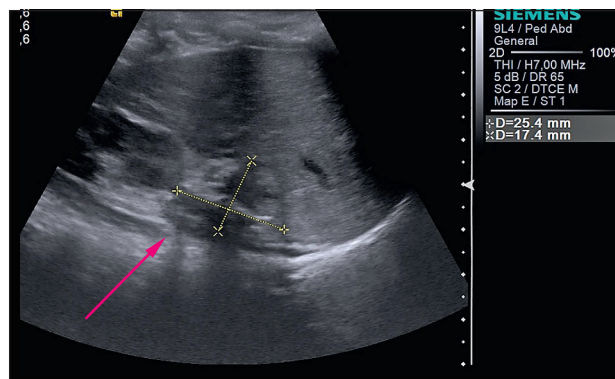
Ребенок направлен в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для уточнения диагноза и определения тактики лечения. При поступлении общее состояние удовлетворительное, физическое развитие соответствует возрасту. Пальпаторно в правом подреберье определяется нижний полюс объемного образования мягкоэластической консистенции, безболезненный.

В анализах крови отмечено повышение уровня нейрон-специфической енолазы (НСЕ) до 29,21 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), остальные лабораторные показатели, в том числе активность ЛДГ и концентрация ферритина в сыворотке крови (ФС), содержание метаболитов катехоламинов в моче, – в пределах нормальных значений. Исследование пунктатов костного мозга из четырех точек не выявило атипичных клеток.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), в проекции правого надпочечника определяется ава-

Рисунок 3

Сонограмма: образование правого надпочечника неоднородной структуры



скулярное образование с нечеткими наружными контурами, неоднородной структуры, содержащее кальцинаты и жидкостные включения, размером 33×20×21 мм, объемом 7 см³ (рис. 3).

КТ в динамике: в забрюшинном пространстве справа, в проекции правого надпочечника, определяется объемное мягкотканное образование с четким неровным контуром, неоднородной структуры за счет периферической кольцевидной кальцификации и гиподенсивных центральных участков размером 21×24×24 мм, объемом 6 см³. При контрастировании усиления мягкотканного компонента не отмечено, плотностные характеристики – 30–40 НУ. По сравнению с первичным исследованием образование сократилось более чем на 90%; плотность изменилась – с 15–20 до 30–40 НУ; появилась сферическая кальцификация (рис. 4, 5). Иных патологических изменений в брюшной полости и забрюшинном пространстве, по данным УЗИ и КТ, не зарегистрировано.

Для верификации природы объемного образования выполнена магнитно-резонансная томо-

графия (МРТ). В области правого надпочечника (между ножками и в латеральной ножке) определяется образование неоднородной структуры с участками сниженного и повышенного МР-сигнала на T2ВИ и STIR, сниженного и повышенного МР-сигнала – на T1ВИ; размер образования – до 20×22×23 мм, объем – до 5 см³. После внутривенного болюсного контрастирования отмечено незначительное накопление парамагнетика в нижних и медиальных отделах образования; в верхнелатеральных отделах сохраняются зоны сниженного МР-сигнала на T1ВИ. По мнению рентгенологов, имеется больше данных, свидетельствующих о наличии кровоизлияния в правый надпочечник с признаками образования гематомы (рис. 6, 7).

Проведена скintiграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ): очагов патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлено. При скintiграфии костей скелета с технецием очагов гиперфиксации или гипофиксации радиофармпрепарата достоверно не зафиксировано.

Рисунок 4

КТ брюшной полости (нативная фаза): периферическая кольцевидная кальцификация образования правого надпочечника

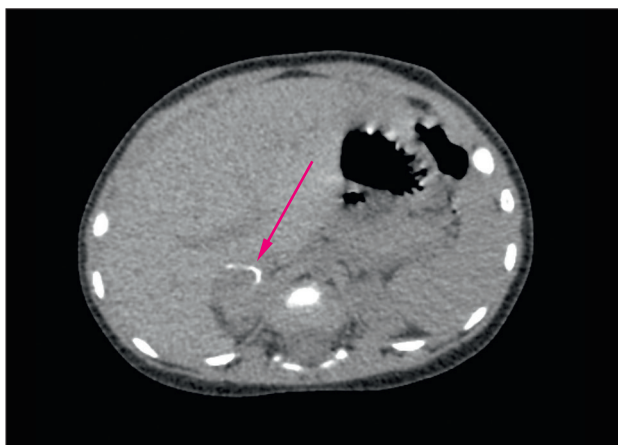


Рисунок 5

КТ брюшной полости с контрастным усилением (артериальная фаза): усиления мягкотканного компонента не наблюдается, сферическая кальцификация образования правого надпочечника

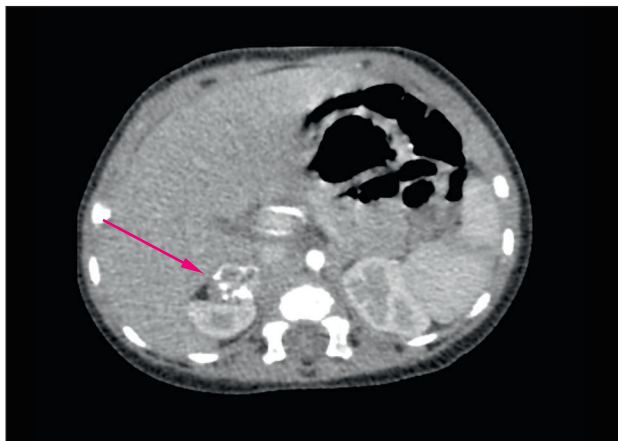


Рисунок 6

МРТ брюшной полости без контрастного усиления (T2ВИ режим): образование правого надпочечника неоднородной структуры с участками сниженного и повышенного МР-сигнала

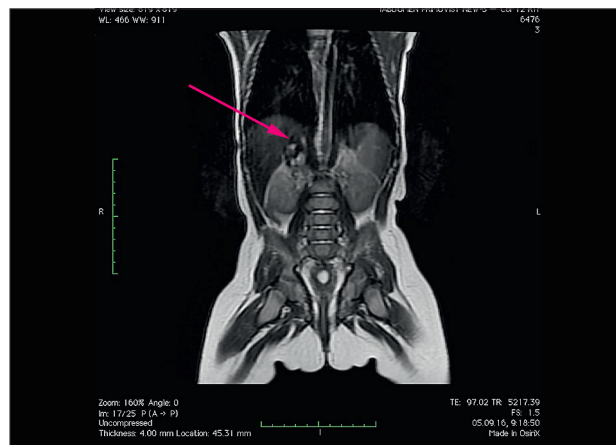
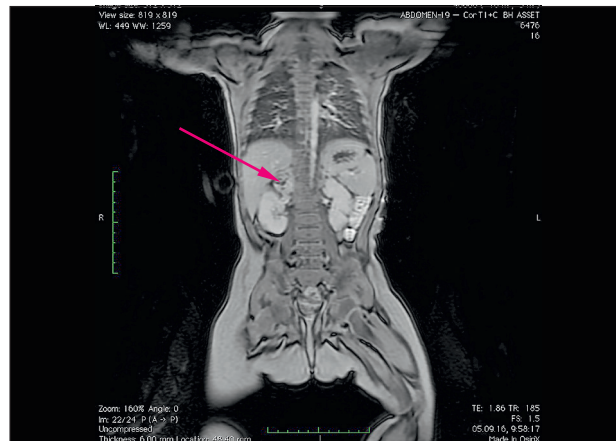


Рисунок 7

МРТ брюшной полости с контрастным усилением (T1ВИ режим): сниженный МР-сигнал в верхнелатеральных отделах образования правого надпочечника



Таким образом, с учетом данных анамнеза, изменений структуры образования с кистозной на солидную и уменьшения объема образования в динамике более чем на 90%, а также с учетом УЗ- и рентгенологических характеристик образования было сделано предположение о наличии у ребенка организуемой гематомы правого надпочечника.

Пациенту выставлен диагноз: гематома правого надпочечника в стадии инволюции. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением педиатра и хирурга по месту жительства с рекомендациями выполнять УЗИ брюшной полости один раз в 1,5 месяца; КТ брюшной полости с контрастным усилением – через 3 месяца; определение концентрации онкомаркеров (НСЕ, ЛДГ, ФС) – через 3 месяца.

При контрольном обследовании ребенка в возрасте 8 месяцев, по данным УЗИ и КТ с контрастным усилением, дополнительные патологические образования в проекции правого надпочечника не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые ВН была описана в 1983 году *D. Fenart*. Подозрение на ВН всегда возникает при обнаружении супраренальной кисты у плода. Однако внутриутробные КН – это тоже не казуистика. В серии наблюдений *E. Hong* среди 28 детей с антенатально обнаруженными кистозными образованиями КН составили 21%. Сведения о КН у плодов содержатся в сообщениях *E. Vollersen, K.A. Burbige* [5–7].

Объемные образования в области надпочечников встречаются с частотой 1,9 на 1000 новорожденных, при этом верифицированные нейробластомы составляют не более 0,058 случая на 1000 младенцев [8]. Перинатальные КН могут иметь клинические проявления в виде анемии, желтухи, гематомы мошонки, но следует помнить, что и КН, и ВН в определенный период времени могут протекать бессимптомно.

Сложности в дифференцировке ВН и КН возникают сразу же после их внутриутробного обнаружения. Помимо сходной эхографической картины, совпадают и сроки возможного выявления патологии. *S.B. Fang* считает, что большинство случаев диагностики ВН происходит в III триместре; КН описывают также во II–III триместрах, при этом средний возраст диагностики кистозных образований в его наблюдениях составил 32 недели гестации, солидных – 35 недель [9].

Подтвердить нейрогенную природу объемного образования может исследование метаболитов катехоламинов в моче. Необходимо принимать во внимание, и это подтверждено в серии клинических наблюдений, что при кистозных формах нейробластомы может не повышаться уровень экскреции гомованилиновой и ванилинминдальной кислот. *M.C.G. Stevens* полагает, что только 50% нейробластом у новоро-

жденных вызывают увеличение выделения метаболитов катехоламинов с мочой [2]. Следовательно, отрицательный тест на выявление маркеров опухоли в моче не позволяет исключить кистозную форму ВН.

Несмотря на упоминания об использовании всех методов визуализации в постнатальном периоде, в доступных литературных источниках мы не встретили сообщений о возможности достоверной дифференциальной диагностики между КН и ВН на основании данных УЗИ или КТ и МРТ с контрастным усилением. По мнению *F. Sauvat*, при перинатально выявленных объемных образованиях надпочечников чувствительность, положительная и отрицательная предсказательная ценность КТ с внутривенным контрастированием в выявлении нейробластом составляют соответственно 21; 80 и 40,6% [3].

Ряд авторов рассматривает обнаружение, по данным КТ, кальцинатов, характерных для нейробластом, в первые дни после рождения как свидетельство в пользу ВН, но нельзя забывать, что при КН формирование кальцинатов начинается уже спустя две недели после состоявшегося кровотечения, следовательно, и этот признак нельзя считать ключом к постановке диагноза.

E.K. Cohen выделяет три типа надпочечниковых кровоизлияний, по результатам УЗИ [10]:

- с формированием центральной гематомы, смещающей медуллярную часть и сдавливающей кортикальный слой;
- с формированием тотального некроза, при этом железа увеличивается в размерах, изменяет эхогенность и утрачивает структуру, но сохраняет пирамидную форму;
- с формированием сегментарной гематомы, граничащей с неизменной тканью надпочечника.

Помимо объема поражения, спектр эхографических проявлений КН зависит также от длительности существования гематомы. В первые сутки КН представляет собой свернувшийся сгусток – изо- или гиперэхогенный по отношению к окружающим тканям. В течение нескольких последующих дней происходит лизис сгустка и формируется ан- или гипоэхогенное кистозное образование, которое может иметь как однородную, так и неоднородную структуру с наличием внутренних перегородок и сохранением некоторого объема солидного компонента. При исследовании кровотока в пораженном надпочечнике с помощью доплеровских методик возможно появление цветовых или энергетических сигналов, свидетельствующих о сохранении кровотока в резидуальной паренхиме, располагающейся преимущественно по периферии гематомы. Наличие сигналов кровотока значительно затрудняет дифференциальную диагностику ВН и КН.

Большинство исследователей считает, что кисты в структуре ВН возникают в результате массивных кровоизлияний и/или некрозов. Это снижает клиническую значимость МРТ, имеющей чрезвычайно высокую чувствительность в выявлении кровоизлияний. По данным КТ и УЗИ, кистозные и кистозно-солидные ВН могут иметь сигналы кровотока, обусловленные наличием сосудов в солидной части и капсуле опухоли или в сохраненной паренхиме надпочечника, неотличимой от опухоли. Следует также иметь в виду, что МР-сигналы, свидетельствующие о наличии свежей или «старой» крови, могут быть выявлены при кровоизлиянии как в неизмененный надпочечник, так и в массив нейробластомы.

В статье *F. Sauvat* чувствительность и отрицательная предсказательная ценность скintiграфии с МЙБГ в диагностике кистозных ВН составляют соответственно 70 и 55%. Французские и корейские исследователи полагают, что скintiграфию с МЙБГ можно применять скорее для оценки распространения опухолевого процесса и выявления метастатического поражения, чем для дифференцировки между КН и ВН [3, 11].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что к возрасту 12 недель КН подвергается инволюции с возможным сохранением кальцинатов в зоне бывшего кровоизлияния. Консервативная тактика при ведении детей с КН общепризнана [12]. Нейробластома, диагностированная в перинатальном периоде, включая кистозные формы ВН, отличается благоприятными биологическими характеристиками, включающими низкую частоту встречаемости амплификации протоонкогена MYCN и других неблагоприятных молекулярно-генетических aberrаций, триплоидный набор хромосом (ДНК-индекс > 1) [13]. Общая выживаемость при кистозных ВН – более 90%. Кроме того, кистозные ВН способны к тотальной регрессии до полного исчезновения. Однако темпы сокращения объемов ВН существенно ниже, чем при КН [14].

Рекомендации по ведению новорожденных с перинатально диагностированными солидными объемными образованиями и кистами в проекции надпочечников четко не разработаны. В литературе описаны различные подходы к ведению детей с кистозными формами ВН. Так, *C. Granata* рекомендует хирургическое лечение, а *S. Acharya* советует выбирать тактику динамического наблюдения [1, 15]. КН, как правило, подвергаются полной инволюции в течение первых трех месяцев жизни, что предопределяет подходы к ведению данной когорты пациентов в современных протоколах лечения нейробластомы.

Как было отмечено, точно оценить характер кистозных изменений в надпочечнике у детей в неонатальном периоде на основании клинических данных и данных визуализационных методов исследований невозмож-

но. Единственный метод точной верификации диагноза – выполнение хирургического вмешательства с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Однако, учитывая в целом благоприятный прогноз у пациентов с ВН, низкую вероятность выявления неблагоприятных молекулярно-генетических характеристик опухоли, высокую частоту спонтанной регрессии ВН в данной возрастной группе, на сегодняшний день общепринята консервативная тактика ведения пациентов с изолированными образованиями надпочечников, выявленными в первые три месяца жизни. К тому же отказ от хирургического вмешательства у части пациентов может способствовать минимизации осложнений анестезиологического пособия и хирургических осложнений у детей раннего возраста. Ряд исследователей показывает, что смертность при проведении хирургических вмешательств у детей первого года жизни с нейробластомой может достигать 2% [16], что следует учитывать при определении показаний к хирургическому лечению.

Консервативный подход включен в несколько клинических протоколов лечения пациентов с нейробластомой. Так, в рамках протокола немецкой группы по лечению нейробластомы NB2004, используемого в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по решению Ученого совета, пациенты с изолированным образованием надпочечника, выявленным в течение первых трех месяцев жизни, могут быть оставлены под тщательным динамическим наблюдением до достижения возраста трех месяцев при условии удовлетворительного соматического статуса и отсутствии жизнеугрожающих симптомов. Обследование на момент выявления объемного образования надпочечника должно включать УЗИ органов брюшной полости, заднего средостения, шеи и нейросонографию, а также оценку концентрации онкомаркеров (НСЕ, ЛДГ, ФС). Особое внимание при проведении УЗИ следует обратить на состояние контрлатерального надпочечника и наличие очаговых изменений в печени. Билатеральное поражение надпочечников в большей степени характерно для ВН, а выявление метастазов в печени свидетельствует о распространенных стадиях нейробластомы (4S или IV стадия).

В возрасте трех месяцев при наличии сохраняющегося образования надпочечника показано проведение комплексного обследования, включающего анатомическую визуализацию (КТ/МРТ), скintiграфию с МЙБГ, пункции костного мозга из четырех точек, оценку концентрации онкомаркеров (НСЕ, ЛДГ, ФС) в динамике, определение содержания метаболитов катехоламинов в моче, с последующим выполнением хирургического вмешательства в объеме удаления/биопсии образования надпочечника. Дальнейшая тактика ведения зависит от окончательного диагноза, установленного на основании гистологического

исследования операционного материала, и анализа молекулярно-генетических характеристик опухоли у пациентов с подтвержденным диагнозом «нейробластома» [17].

В представленном клиническом случае с учетом результатов проведенного комплексного обследования (незначительное повышение концентрации НСЕ, нормальное содержание других онкомаркеров и метаболитов катехоламинов, сокращение объема образования, по данным КТ, более чем на 90%, картина МРТ и др.) подход к лечению пациента был индивидуализирован, избрана консервативно-выжидательная тактика.

Европейская группа по оптимизации лечения нейробластомы (*International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma – SIOPEN*) рекомендует при перинатальном выявлении в области надпочечника локализованного объемного образования диаметром менее 5 см выполнение инициальных УЗИ и МРТ для оценки распространенности поражения, а также определение уровня метаболитов катехоламинов в моче. Основная цель данного протокола – возможность достижения бессобытийной выживаемости более 80% при консервативном ведении данной когорты больных [18].

В последние годы исследователи предпринимают попытки расширить возрастные границы для проведения динамического наблюдения за пациентами с образованиями надпочечников. Так, Детская онкологическая группа (*Children's Oncology Group – COG*) в США провела клиническое исследование, направленное на оценку возможности динамического наблюдения за пациентами с изолированными образованиями надпочечников, диагностированными в течение первых шести месяцев жизни [19]. Критерии включения в исследование четко ограничивали размеры образований: объем не более 16 см³ в случае солидного характера образования (соответствует диаметру сферического образования 3,1 см); объем не более 65 см³ в случае кистозно-солидного характера опухоли (соответствует диаметру сферического образования 5,0 см), при этом кистозный компонент должен составлять не менее 25%, и образование не должно пересекать среднюю линию тела. Было показано, что 81% пациентов, оставленных под динамическим наблюдением, избежали при последующем наблюдении хирургического вмешательства, при этом трехлетняя общая выживаемость составила 100%.

Основываясь на данных этого исследования, COG изучает возможность увеличения возраста пациентов, которых можно оставить под динамическим наблюдением до 12 месяцев в рамках проспективного клинического исследования III фазы ANBL1232 [20]. В данное исследование будут включены пациенты с опухолями размером до 5 см и L1 стадией по Международной системе оценки стадии при нейро-

бластоме, основанной на факторах риска при визуализации (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS*) [21]. Результаты данного исследования, возможно, позволят в будущем уменьшить число пациентов, которым требуется гистологическая верификация диагноза.

Тем не менее на данный момент в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева гистологическая верификация рекомендуется пациентам с сохраняющимися образованиями надпочечников в возрасте трех и более месяцев. Одно из обоснований биопсии/удаления образования – возможность наличия ВН с неблагоприятным молекулярно-генетическим профилем опухоли, при неадекватном лечении это может ухудшить общие его результаты. Проведенный недавно анализ частоты встречаемости амплификации гена *MYCN* у пациентов с нейробластомой продемонстрировал, что не существует подгрупп пациентов, у которых данный неблагоприятный прогностический маркер не выявляется [22]. Показано, что частота встречаемости данного маркера у пациентов в возрастной группе 0–3 месяца составляет < 5%, однако возможность выявления амплификации гена *MYCN* даже у детей очень раннего возраста подчеркивает важность оценки молекулярно-генетических маркеров у пациентов с нейробластомой [22]. Предпринимаются попытки выявления амплификации гена *MYCN* в циркулирующей в крови ДНК опухолевых клеток, тем не менее низкая чувствительность данной методики у пациентов с локализованными формами заболевания (соответствующими I–II стадиям), к которым относится большинство пациентов с изолированными врожденными образованиями надпочечника, не позволяет рассматривать ее как рутинный метод диагностики [23].

Заключение

Практически все диагностические методы, включая УЗИ, КТ, МРТ, радиоизотопное исследование и определение маркеров нейрогенных опухолей, имеют сравнительно низкую точность в дифференцировке перинатально выявленных кистозных ВН и КН. Благоприятный прогноз у данной группы пациентов позволяет динамически наблюдать больных с изолированными образованиями надпочечника при отсутствии жизнеугрожающих симптомов до достижения возраста 3 месяцев, что в части случаев исключает необходимость выполнения хирургического вмешательства.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Н.Г. Ускова <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Литература

- Acharya S., Jayabose S., Kogan S.J., Tugal O., Beneck D., Leslie D. et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer*. 1997;80(2):304–310.
- Stevens M.C. Neonatal tumors. *Arch Dis Child*. 1988;63:1122–1125.
- Sauvat F., Sarnacki S., Brisse H., Medioni J., Rubie H., Aigrain Y. et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer*. 2002;94(9):2474–2480.
- Moon S.B., Shin H.B., Seo J.M., Lee S.K. Clinical features and surgical outcome of a suprarenal mass detected before birth. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(3):241–246.
- Eo H., Kim J.H., Jang K.M., Yoo S.Y., Lim G.Y., Kim M.J. et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal pseudocyst. *Korean J Radiol*. 2011;12(1):52–58.
- Vollersen E., Hof M., Gembruch U. Prenatal sonographic diagnosis of fetal adrenal hemorrhage. *Fetal Diagn Ther*. 1996;11(4):286–291.
- Burbige K.A. Prenatal adrenal hemorrhage confirmed by postnatal surgery. *J Urol*. 1993;150(6):1867–1869.
- Yao W., Li K., Xiao X., Zheng S., Chen L. Neonatal suprarenal mass: differential diagnosis and treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(2):281–286.
- Fang S.B., Lee H.C., Sheu J.C., Lo Z.J., Wu B.L. Prenatal sonographic detection of adrenal hemorrhage confirmed by postnatal surgery. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(4):206–209.
- Cohen E.K., Daneman A., Stringer D.A., Soto G., Throner P. Focal adrenal hemorrhage: a new US appearance. *Radiology*. 1986;161(3):631–633.
- Hwang S.M., Yoo S.Y., Kim H.J., Jeon T.Y. Congenital adrenal neuroblastoma with and without cystic change: differentiation with the emphasis on the value of ultrasound. *Am J Roentgenol*. 2016;207(5):1105–1111.
- Cozzi D.A., Mele E., Ceccanti S., Natale F., Clerico A., Schavetti A. et al. Long-term follow-up of the “wait-and-see” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. *World J Surg*. 2013;37(2):459–465.
- Nuchtern J.G. Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15(1):10–16.
- Fisher J.P., Tweddle D.A. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(4):207–215.
- Granata C., Fagnani A.M., Gambini C., Boggino C., Bagnulo S., Cecchetto G. et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg*. 2000;35(1):88–91.
- Ikeda H., Suzuki N., Takahashi A., Kuroiwa M., Nagashima K., Tsuchida Y. et al. Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg*. 1998;33(8):1246–1250.
- NB2004 protocol. Berthold F. (principal investigator) [cited 2016 March 15]. Available at: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html.
- European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol. Clinicaltrials.gov, identifier NCT01728155 [last updated: September 2016]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728155?term=NCT01728155&rank=1>.
- Nuchtern J.G., London W.B., Barnewolt C.E., Naranjo A., McGrady P.W., Geiger J.D. et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg*. 2012;256(4):573–580.
- Children's Oncology Group. Response and Biology-Based Risk Factor-Guided Therapy in Treating Younger Patients With Non-high Risk Neuroblastoma. Clinicaltrials.gov, identifier NCT02176967 [last updated: September 2016]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176967?term=NCT02176967&rank=1>.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K. et al; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303.
- Thompson D., Vo K.T., London W.B., Fischer M., Ambros P.F., Nakagawara A. et al. Identification of patient subgroups with markedly disparate rates of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Cancer*. 2016;122(6):935–945.
- Combaret V., Hogarty M.D., London W.B., McGrady P., Iacono I., Brejon S. et al. Influence of neuroblastoma stage on serum-based detection of MYCN amplification. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):329–331.