



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>

Обзорная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Л.О. Клименко¹, М.Е. Мельников¹, С.А. Кулева^{1,2}, Г.В. Кондратьев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Клименко Л.О., Мельников М.Е., Кулева С.А., Кондратьев Г.В. Молекулярно-генетические черты и факторы риска развития нейробластомы // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 97–110. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>

АННОТАЦИЯ

Нейробластома – наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, составляющая 8–15 % всех злокачественных новообразований у детей. Уникальность этиологии и патогенеза нейробластомы создают значительные трудности для клиницистов в силу непредсказуемости течения заболевания: опухоль может как регрессировать, так и привести к летальному исходу за короткое время, проявляя значительную невосприимчивость к проводимой терапии. Именно поэтому для эффективной ранней диагностики опухоли необходимо понимание факторов риска, особенностей этиологии данного новообразования, механизмов его возникновения и дальнейшего развития. К настоящему времени определен ряд разнообразных факторов риска, обусловленных как генетическими перестройками, так и аспектами, связанными с течением беременности, рождением и образом жизни родителей ребенка. Список данных факторов все еще остается незавершенным, и исследования по их выявлению продолжаются по настоящий день. Большую роль играет морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Недифференцированные и низкодифференцированные варианты нейробластомы часто ассоциированы с *MYCN*-амплификацией и иными хромосомными аберрациями, определяемыми при молекулярно-генетическом исследовании. На процесс раннего развития опухоли в основном влияет хромосомная нестабильность, которая, вероятно, обусловливает возможность приобретения тех или иных генетических изменений, что также определяет прогноз и дальнейшие терапевтические опции. В данной статье мы выделили наиболее показательные факторы риска, сравнив результаты разнообразных исследований.

Ключевые слова: нейробластома; дети; гистологическая структура; генетическая предрасположенность; прогнозистические факторы.

Поступила: 27.04.2023

Одобрена: 15.05.2023

Принята к печати: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>

Review Article

MOLECULAR GENETIC TRAITS AND RISK FACTORS FOR NEUROBLASTOMA

Lada O. Klimenko¹, Maksim E. Melnikov¹, Svetlana A. Kulyova^{1, 2}, Gleb V. Kondratiev¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Klimenko LO, Melnikov ME, Kulyova SA, Kondratiev GV. Molecular genetic traits and risk factors for neuroblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):97–110. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>

ABSTRACT

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood, accounting for 8–15% of all malignant neoplasms in children. The uniqueness of the neuroblastoma etiology and pathogenesis creates significant difficulties for doctors due to the unpredictability of the course of the disease: the tumor can regress and lead to death in a short time, showing significant immunity to ongoing therapy. Early diagnosis of a tumor is necessary to understand the risk factors, the etiology, the mechanisms of neuroblastoma occurrence and further development. To date, a number of different risk factors have been identified, related both to genetic aspects and to aspects related to the course of pregnancy, birth and lifestyle of the child's parents. The list of these risk factors is still incomplete and research to identify new factors continues to this day. Morphological and molecular genetic diagnostics play an important role in this. Undifferentiated and low-differentiated variants of neuroblastoma are often associated with *MYCN* amplification and other chromosomal aberrations determined by molecular genetic research. Chromosomal instability plays an important role in the process of early tumor development, which probably causes the possibility of acquiring certain genetic changes, which also determines the prognosis and further therapeutic options. In this article, we have identified the most significant risk factors by comparing the results of various studies.

Keywords: neuroblastoma; children; histological pattern; genetic predisposition; prognostic factors.

Received: 27.04.2023

Revised: 15.05.2023

Accepted: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома — наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, на ее долю приходится от 8 до 15 % всех онкологических заболеваний у детей [19, 21, 25, 37, 38]. Показатель заболеваемости составляет 0,85–1,2 случая на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 18 лет [4, 9]. Мальчики болеют несколько чаще, чем девочки (соотношение по полу 1,2 : 1) [7, 47]. Клинически нейробластома ведет себя крайне непредсказуемо: она может как спонтанно регрессировать, дифференцироваться в более доброкачественные варианты, так и приводить к летальному исходу в связи с бурным прогрессированием злокачественного процесса [15, 34]. Данный вид образований обычно встречается у младенцев (средний возраст дебюта заболевания 18–22 мес.), однако иногда опухоль может быть выявлена антенатально или сразу после рождения [4, 13, 18, 19, 38, 40]. У младенцев и детей до года, например, образование может регрессировать спонтанно, тогда как у более старших пациентов оно может реверсировать из нейробластомы в доброкачественную гангионеврому. Примерно у половины пациентов, особенно у детей старше 1,5 лет, с наличием генетических поломок, процесс может прогрессировать, несмотря на интенсивное лечение [4, 8, 9, 14, 32]. Нейробластома принадлежит к группе эмбриональных опухолей, все они характеризуются манифестацией в раннем возрасте, имеют сходные цитоморфологические характеристики [10, 13]. Формирование опухоли начинается приблизительно в течение 5-й недели эмбриогенеза из клеток нервной трубы. Изначально нервная трубка состоит из активных во время раннего эмбрионального развития мультипотентных стволовых клеток, которые впоследствии дают начало ряду различных типов клеток, включая нейроны и глиальные клетки периферической нервной системы, мезенхимальные, пигментные и секреторные клетки, костные и хрящевые клетки лица. Дальнейший вариант развития данных мультипотентных стволовых клеток зависит от их расположения вдоль ростро-каудальной оси развивающегося эмбриона. Например, краинальный нервный гребень дает начало хрящам и костям, тогда как крестцовый нервный гребень — кишечным нейронам. В ходе эмбрионального развития клеткам из дорсальной части нервной трубы необходимо пройти эпителиально-мезенхимальный переход и мигрировать в отдаленные места зарождающегося организма для дальнейшей закладки различных органов, в связи с чем опухоль может возникнуть в любом органе [19, 24, 30, 35, 38, 49, 55].

Учитывая раннее начало заболевания и особенности его локализации и проявлений, можно предположить, что нейробластома, скорее всего, возникает из симпатоадреналовых клеток-предшественников в нервном гребне, которые в норме дифференцируются в клетки симпатического ганглия и катехоламин-секретирующие клетки надпочечников, однако в результате секвенирования РНК одиночных клеток и сравнения злокачественных клеток нейробластомы со «здоровыми» клетками нервного гребня была сделана некоторая поправка в данном утверждении, так как выяснилось, что в нервном гребне существуют две отдельные популяции незрелых клеток, которые могут быть потенциально ответственны за возникновение нейробластомы, — предшественники шванновских клеток и симпатобласти. При дальнейшем углублении в исследования данных популяций клеток нервного гребня ученые столкнулись с рядом противоречий, которые разрешить на данный момент не удалось, в связи с чем путь формирования нейробластомы остается не до конца изученным [38, 55].

Эмбриональное происхождение опухоли также устанавливается при иммуногистохимическом исследовании с помощью маркеров стволовых клеток нервного гребня — РНОХ2b и с-Kit (CD117), и эмбриональных глиальных маркеров SOX10 и AP2α [13]. На поверхности опухолевых клеток может наблюдаться экспрессия различных ганглиозидов [4, 30]. В частности, до 30 % всех ганглиозидов представлены дисиалоганглиозидом GD2 (disialoganglioside) — это гликосфинголипид, состоящий из комплекса сфингозина и церамида с внутримембранным липидным и внеклеточным гликановым доменами и входящий в состав цитоплазматической мембраны нейрональных клеток. В норме предполагается, что ганглиозиды обеспечивают межклеточные взаимодействия, процессы адгезии, а также участвуют в регулировании пролиферации и дифференцировки клеток. При этом уровень экспрессии GD2 зависит от степени дифференцировки нейрогенных опухолей: наибольшие концентрации определяются на клетках нейробластомы (около 30 % всех ганглиозидов), наименьшие — на клетках более дифференцированных гангионейробластомы и гангионейромы [4].

Чаще всего нейробластома локализуется в надпочечниках (35–50 %). В остальных случаях опухоль может быть обнаружена в забрюшинном пространстве, а конкретнее, в органе Цукеркандля, области чревного ствола, паравертебральной и превертебральной симпатических цепях, а также в заднем средостении, шее и тазу [11–13, 19, 44].

Поиск публикаций, содержащих в себе информацию о рассматриваемых в обзоре вопросах, был произведен в базах данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed.

ФАКТОРЫ РИСКА

Некоторые клинические и генетические особенности этой опухоли имеют прогностическое значение и в настоящее время используются для оценки прогноза и планирования лечения. К основным из них относятся возраст на момент диагностики злокачественного процесса (<12 или ≥12 мес.), пол, распространность (локализованная или метастатическая), плоидность опухоли (гипердипloidная или дипloidная) и статус *MYCN*-онкогена (амплифицированный или неамплифицированный)

[5, 16, 17, 25, 30, 44, 49]. Однако, несмотря на достаточно обширные эпидемиологические исследования, направленные на выявление этиологических аспектов, которые проводят уже более 20 лет, факторы риска развития нейробластомы достоверно не определены. В современных исследованиях авторы особое внимание уделяют изучению еще и таких факторов риска, как гестационный возраст, масса тела ребенка при рождении, наличие врожденных пороков развития, употребление матерью алкоголя, применение диуретиков, кодеина и обезболивающих препаратов во время беременности и др. [9, 29]. Результаты наиболее весомых исследований факторов риска возникновения нейробластомы сведены в краткой форме в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Влияние факторов риска на развитие нейробластомы Influence of risk factors on neuroblastoma development

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Масса тела при рождении более 4000 г / Birth weight over 4000 g	Повышает риск / Increases risk	[26] в 1984 г. (исследовали детей в возрасте до 24 мес.); [53] в 1997 г. (исследовали детей в возрасте до 24 мес.) / [26] in 1984 (examined children under 24 months of age); [53] in 1997 (examined children under 24 months of age)
Преждевременные роды (<37 нед. гестации) / Premature birth (<37 weeks gestation)	Повышает риск, у детей в возрасте 1–4 лет, при преждевременных родах (<37 нед. гестации) + масса тела <1500 г / Increases risk, for children aged 1–4 years with preterm birth (<37 weeks gestation) + body weight <1500 g Снижает риск, у детей в возрасте >12 мес., при преждевременных родах + низкая или нормальная масса тела при рождении / Decreases risk, children over 12 months old with preterm birth + low or normal birth weight	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте более 12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children over 12 months old)
	Повышает риск, у детей в возрасте <12 мес., при родах на сроке <33 нед. / Increases risk, for children with childbirth less than 33 weeks Снижает риск, у детей в возрасте 0–19 лет, при преждевременных родах на 33–36-й неделе / Decreases risk, for children aged 0–19 years with preterm birth at 33–36 weeks	[28] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; в возрасте 0–19 лет) / [28] in 2001 (children under the age of 12 months; aged 0–19 years)
	Повышает риск, при преждевременных родах и низкой массе тела при рождении / Increases risk, for children with preterm birth and low birth weight	[47] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <96 мес.) / [47] in 2001 (examined children under 96 months of age)
	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / Decreases risk, for children older than 12 months regardless of birth weight	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте до 5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
	Снижает риск, у детей >12 мес. независимо от массы тела при рождении / Decreases risk, for children older than 12 months	[34] в 1985 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; >12 мес.) / [34] in 1985 (examined children under the age of 12 months; older than 12 months)

Продолжение таблицы 1 / Table 1 (continued)

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Рождение путем кесарева сечения / Birth by caesarean section	Повышает риск, у детей в возрасте 1–4 лет / Increases risk, for children aged 1–4 years	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте >12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children >12 months old)
	Повышает риск, у детей в возрасте 0–70 мес. и у детей в возрасте <5 лет при повторных родах / Increases risk, for children aged 0–70 months; under the age of 5 years with repeated births	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
	Повышает риск, у детей в возрасте <12 мес. / Increases risk, for children under the age of 12 months	[28] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; в возрасте 0–19 лет) / [28] in 2001 (examined children under the age of 12 months; aged 0–19 years)
Низкая масса тела при рождении / Low birth weight	Повышает риск, у детей в возрасте <12 мес. при родах в срок / Increases risk, for children under the age of 12 months at term birth	[34] в 1985 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; >12 мес.) / [34] in 1985 (examined children under the age of 12 months; older than 12 months)
	Повышает риск / Increases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Врожденные аномалии со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем / Congenital anomalies of the cardiovascular and genitourinary systems	Повышает риск / Increases risk	[39] в 2005 г. (исследовали детей в возрасте до 19 лет) / [39] in 2005 (examined children under the age of 19)
	Повышает риск, повышают риск врожденные пороки развития не только со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой, но и других систем / Increases risk, increase the risk of congenital malformations of the cardiovascular, genitourinary systems and also other systems	[20] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте менее 18 мес.) / [20] in 2008 (examined children under 18 months of age)
Преэклампсия у матери в анамнезе / Maternal pre-eclampsia in anamnesis	Повышает риск / Increases risk	[20] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте <18 мес.) / [20] in 2008 (examined children under 18 months of age)
Гибель плода в предыдущих беременностях / Fetal death in previous pregnancies	Повышает риск / Increases risk	[35] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) / [35] in 2008 (examined children aged 28 days to 14 years)
Переношенная беременность / Postterm pregnancy	Повышает риск, у новорожденных при переношенной беременности + большая масса тела при рождении / Increases risk, for newborns with post-term pregnancy + high birth weight	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте >12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children over 12 months old)
	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / Decreases risk, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Употребление матерью наркотиков / Mother's drug use	Повышает риск / Increases risk	[35] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) / [35] in 2008 (examined children aged 28 days to 14 years)
Употребление матерью алкоголя / Mother's alcohol use	Повышает риск / Increases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009

Окончание таблицы 1 / Table 1 (continued)

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Употребление матерью диуретиков, обезболивающих препаратов или кодеина во время беременности / Maternal use of diuretics, pain medications, or codeine during pregnancy	Повышает риск / Increases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Использование матерью витаминов, фолиевой кислоты / Maternal use of vitamins, folic acid	Снижает риск / Decreases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Астма или аллергии в анамнезе у матери / Maternal asthma or allergies in anamnesis	Снижает риск / Decreases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Дети, рожденные от матерей, которые имели большое количество предыдущих беременностей / Children born to mothers who have had a high number of previous pregnancies	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / Decreases risk, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Повторные роды естественным путем / Natural re-birth	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / Decreases risk, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Влияние на отца вредных производственных факторов (летучие и нелетучие углеводороды, металлические и древесно-стружечные опилки, сварочный аэрозоль) / Harmful production factors (volatile and non-volatile hydrocarbons, metal and wood-shaving sawdust, welding aerosol) influence on father	Повышает риск / Increases risk	[29] в 2009 г. / [29] in 2009

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Один из важнейших факторов развития и прогрессирования нейробластомы — хромосомная нестабильность. В большинстве случаев появление такой нестабильности при злокачественных опухолях приводит к неблагоприятному прогнозу. Однако при нейробластоме возможно развитие двух типов геномной нестабильности — это цельнохромосомные (числовые) анеуплоидии (рассматриваемые в данной статье делеции 1p, 11q, прирост 17q и др.), которые могут быть связаны с лучшим прогнозом, и точечные (сегментарные) хромосомные альтерации (мутации *MYCN*, *ALK*), которые являются мощными негативными прогностическими факторами. Предполагается, что опухоли, содержащие сегментарные изменения в ядрах клеток, могут развиваться в результате многоэтапного процесса, начинающегося с некорректной сегрегации хромосом в процессе митоза с последующим переходом к точечным изменениям в хромосомах. У детей в возрасте до 1 года обнаруживаются цельнохромосомные анеуплоидии, что чаще связано с локализованными опухолями, и, напротив, у более старших пациентов отмечаются структурные хромосомные аберрации, фенотипом которых является более агрессивный характер роста опухоли и неблагоприятный прогноз. Таким образом, анеуплоидия может быть первым шагом к развитию сегментарных изменений. Процессом, способным нарушать сегрегацию всей хромосомы, может быть снижение экспрессии деубиквитинирующего фермента *USP24*, приводящее к дестабилизации фактора сборки микротрубочек *CRMP2* с последующим нарушением структуры веретена деления, что было доказано на экспериментальных мышиных моделях и что считается многоэтапной моделью прогрессирования нейробластомы [38, 46, 50].

Примерно в 20–30 % всех случаев одним из лидирующих событий в последующих этапах канцерогенеза при нейробластоме является мутация гена *MYCN*. Данный ген и его продукт N-Мус представляют семейство факторов транскрипции *MYC*, которое также включает в себя С-Мус и L-Мус. В норме N-Мус экспрессируется в головном мозге плода и вместе с остальными белками семейства регулирует экспрессию генов, принимающих участие в клеточной пролиферации, процессах роста, дифференцировке клеток и апоптозе путем связывания с активными промоторами и энхансерами и влияя на продукцию более 15 % клеточных генов. Механизмы повышения активности N-Мус включают в себя как индукцию его транскрипционной активности, повышение стабилизации путем нарушения процессов фосфорилирования, снижение его

протеасомальной деградации, так и амплификацию гена *MYCN*. Данная мутация — один из сильнейших предикторов плохого прогноза с пятилетней выживаемостью пациентов менее 30 %. При этом пациенты без *MYCN*-мутации никогда не приобретают дополнительных копий гена, таким образом, вероятно, *MYCN*-амплификация является ранним и, возможно, инициирующим событием в канцерогенезе нейробластомы высокого риска. Кроме того, N-Мус воздействует на микроокружение, контролируя синтез цитокинов, опосредующих связь между опухолевыми и иммунными клетками [31, 38, 45].

Другими важными генетическими изменениями являются делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11. Делеция 1p (потеря гетерозиготности в локусе 1p36) встречается примерно в 40 % случаев и может сочетаться с *MYCN*-амплификацией. При делеции 1p происходит потеря функции гена-онкосупрессора *CHD5*, продукт которого — хромодомен-хеликаза-ДНК-связывающий белок, воздействующий на структуру хроматина и экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза. К тому же было установлено, что экспрессирование *CHD5* (при отсутствии 1p-делеции) ингибирует метастазирование при нейробластоме [3, 36].

Делеция 11q23 встречается у 20 % больных нейробластомой и редко сочетается с *MYCN*-амплификацией. При ней теряется функция гена-онкосупрессора *TSLC1* и образование химерных генов с участием *FOXRI* — *MLL-FOXRI* и *PAFAH1B2-FOXRI*, что способствует блокированию апоптоза и приводит к опухолевой прогрессии [3].

Наиболее частой генетической аберрацией при нейробластоме является и увеличение длинного плеча хромосомы 17, которая представлена в 70 % случаев и приводит к гиперэкспрессии *TOP2A*, кодирующего топоизомеразу II, и онкогена *BIRC5*, в норме отвечающего за блокирование апоптоза [2].

Несмотря на то что подавляющее большинство случаев (около 98 %) нейробластомы рассматриваются как спорадические, существует возможность развития опухоли у лиц, имеющих генетическую предрасположенность. Необходимо различать семейные формы заболевания, при которых отмечается сочетание в семье случаев опухолей симпатической нервной системы и генетических синдромов. Генетические события могут происходить в половых клетках (*de novo*), и в таком случае родители больного ребенка могут не носить данный признак [6, 22, 24]. Кроме того, в пределах одной семьи симптомы заболевания могут быть очень разнообразными и включать в себя не только локализованные, но и метастатические формы нейробластомы.

Опухоли, возникшие в одной семье, могут еще отличаться по прогнозу заболевания и по статусу гена *MYCN*. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями являются болезнь Гиршпунга и врожденный синдром центральной гиповентиляции [6, 13, 43, 51].

Семейные формы составляют около 2 % случаев нейробластомы [24]. Сообщается, что первым описанным геном, ответственным за наследственную предрасположенность к нейробластоме, стал ген *PHOX2B* (paired-like homeobox 2B — парный гомеобокс 2B), расположенный на хромосоме 4 в регионе 4p12 и кодирующий высококонсервативный транскрипционный фактор, который является важнейшим регулятором формирования центральной и периферической нервной системы [41, 51]. Было определено, что герминалные мутации в гене *PHOX2B* действительно лежат в основе генетических механизмов возникновения нейробластомы, причем эти мутации ответственны не менее чем за 10 % случаев семейных форм заболевания нейробластомой. Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. У пациентов с синдромом врожденной центральной гиповентиляции выявлено, что риск развития опухолей симпатической нервной системы различается в зависимости от вида мутаций. У пациентов с наиболее частым видом мутаций, обусловленным экспансией полиаланинового тракта (polyalanine repeat expansion mutations, PARMs) в гене *PHOX2B*, частота встречаемости опухолей составляет лишь 1 %, а при мутациях вне полиаланинового тракта (nonpolyalanine repeat expansion mutations, NPARMs) доходит до 50 % [6, 24, 29, 43, 44, 51].

Вторым описанным геном, ответственным за наследственную предрасположенность к нейробластоме, стал ген *ALK* (anaplastic lymphoma kinase — киназа анапластической лимфомы), мутации которого были подробно описаны рядом исследователей в журнале «Nature» в 2008 г. [27]. Данный ген содержит наиболее часто выявляемые соматические мутации, обнаруживаемые в 8–10 % случаев нейробластомы. Ген *ALK* расположен в локусе 2p23 и кодирует рецепторную тирозинкиназу, отвечающую за регуляцию нейрональной дифференцировки. Часто данный ген коамплифицируется вместе с *MYCN*, а *PHOX2B* способен увеличивать экспрессию *ALK*. Помимо нейробластомы транслокации гена *ALK* ассоциированы с развитием целого ряда злокачественных новообразований, главным образом, крупноклеточной анапластической лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, однако при нейробластоме в основе генетических изменений лежат точечные мутации и реже — ампли-

фикации гена *ALK*, в том числе и при семейных формах. В редких случаях герминалные мутации фенотипически могут быть ассоциированы с выраженными нарушениями развития, в том числе когнитивного, что подчеркивает значительную роль регуляции уровня экспрессии *ALK* в формировании центральной нервной системы. Тип наследования — аутосомно-доминантный. [1, 6, 22, 27, 33, 38, 42, 54]. Мутации *ALK* ассоциированы не только с семейными, но и со спорадическими случаями нейробластомы. Высокая частота встречаемости нуклеотидных замен в гене (7–10 % при спорадических случаях, до 70 % — при семейных формах) позволяет рассматривать его как драйверный онкоген в развитии опухоли. Стоит отметить, что до 20 % пациентов с семейными формами не имеют мутаций в генах *ALK* и *PHOX2B*, что указывает на влияние иных генов, лежащих в основе предрасположенности, к примеру, *GALNT14* и *KIF1B* [1, 6, 24, 43, 44].

В последние годы появились данные о вовлечении в механизмы канцерогенеза гипермутаций «молчащего» полового хроматина. Предполагается, что наличие в кариотипе дополнительных X-хромосом обладает протективным механизмом, препятствующим развитию нейробластомы, в то время как потеря X-хромосомы у пациентов с синдромом Шерешевского – Тернера, напротив, повышает риск развития данного вида опухоли [6].

Помимо семейных форм повышенный риск развития нейробластомы отмечен при целом ряде генетических синдромов. К данным состояниям относятся синдромы, сопровождаемые макросомией, такие как синдром Беквита – Видемана, синдром Сотоса, синдром Уивера, а также синдромы, в основе которых лежат герминалные мутации генов, вовлеченных в сигнальный путь *RAS-MAPK* (rat sarcoma oncogene-mitogen activated protein kinase — онкоген саркомы крысы — митогенактивируемая протеинкиназа), включая нейрофиброматоз I типа (ген *NF1*, neurofibromin 1), синдром Нунан (ген *PTPN11*, protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 11 — белок нонрецепторной тирозин фосфатазы, тип 11) и синдром Костелло (ген *HRAS*, harvey rat sarcoma viral oncogene homolog — гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви).

Немаловажно и описание ассоциации нейробластомы с делецией 1q21.1–1q21.2. Спорадические ненаследственные случаи нейробластомы являются сложным генетическим заболеванием, при котором полиморфизм ряда аллелей приводит к опухолевой трансформации. При этом отмечено, что как определенные одноклеточные полиморфизмы, так и делеции крупных участков дезоксирибону-

Таблица 2 / Table 2

Гены, ассоциированные с предрасположенностью к возникновению нейробластомы [6]
Genes associated with susceptibility to neuroblastoma [6]

Геномный локус / Genomic locus	Ген кандидат / Candidate gene	Ассоциированный фенотип нейробластомы / Associated neuroblastoma phenotype	Частота встречаемости минорного аллеля при нейробластоме, % / The frequency of occurrence of the minor allele in neuroblastoma, %	Предполагаемый механизм / Proposed mechanism
1q23	<i>DUSP12</i>	Низкий риск / Low risk	31	Неизвестен / Unknown
2q35	<i>BARD1</i>	Высокий риск / High risk	40	Приобретение функции / Function acquisition
5q11	<i>IL31RA</i>	Низкий риск / Low risk	29	Неизвестен / Unknown
5q11	<i>DDX4</i>	Низкий риск / Low risk	32	Неизвестен / Unknown
6p16	<i>HACE1</i>	Высокий риск / High risk	30	Потеря функции / Loss of function
6p16	<i>LIN28B</i>	Высокий риск / High risk	8	Приобретение функции / Function acquisition
6p22	<i>CASC15/NBAT-1</i>	Высокий риск / High risk	56	Потеря функции / Loss of function
11p11	<i>HSD17B12</i>	Низкий риск / Low risk	39	Неизвестен / Unknown
11p15	<i>LMO1</i>	Высокий риск / High risk	55	Приобретение функции / Function acquisition

клейновой кислоты — вариации числа копий — могут модифицировать риск развития нейробластомы. Так, впервые на примере нейробластомы было показано, что герминальные микроделекции в локусе 1q21.1, в котором расположен ген *NBPF23* (neuroblastoma breakpoint family, member 23 — ген 23 семейства «переломных» точек при нейробластоме), ответственны за ряд спорадических случаев заболевания. Кроме рассматриваемой опухоли делеция локуса 1q21.1 ассоциирована с различными неврологическими нарушениями: аутизмом, нарушением нейрокогнитивного развития, микроцефалией и пороками развития. Часто дети — обладатели делеции 1q21.1 — имеют выступающий лоб, глубоко посаженные глаза и крупный нос [6, 13, 24].

Различные гены могут быть ответственны за возникновение нейробластомы, информация о них представлена в табл. 2.

Уникальность этиологии и патогенеза нейробластомы создает значительные трудности для клиницистов в силу непредсказуемости течения заболевания, так как вариабельность дальнейшего исхода и ответа опухоли на химиотерапию достаточно широка: опухоль может как регрессировать, так и привести к смерти за короткое вре-

мя, проявляя значительную невосприимчивость к проводимой терапии. Именно поэтому для эффективной ранней диагностики опухоли необходимо понимание факторов риска, особенностей этиологии данного новообразования, механизмов его возникновения и дальнейшего развития. Большую роль в этом играют морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика. К примеру, недифференцированные и низкодифференцированные варианты нейробластомы, которые содержат в себе большое число нейробластов и бедны шванновской стромой, часто ассоциированы с *MYCN*-амплификацией и иными хромосомными aberrациями, определяемыми при молекулярно-генетическом исследовании. В то же время отсутствие *MYCN*-амплификации вместе с такими критериями, как наличие или отсутствие 1p-аберрации, более низкая стадия заболевания и возраст ребенка, могут служить факторами стратификации в группы низкого или промежуточного риска. Большую роль в процессе раннего развития опухоли играет хромосомная нестабильность, которая, вероятно, обусловливает возможность приобретения тех или иных генетических изменений, что также определяет прогноз и дальнейшие терапевтические опции [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейробластома — одна из наиболее распространенных экстракраниальных солидных злокачественных опухолей детского возраста, в особенности среди грудных детей.

В развитии опухоли большое значение имеют как спорадические мутации, так и наследственные генетические нарушения, в том числе ассоциированные с семейными формами. Молекулярная диагностика при этом имеет решающее значение, так как некоторые из мутаций входят в критерии стратификации, что в дальнейшем позволяет использовать более или менее интенсивные терапевтические режимы и определять прогноз. В то же время при подозрении на семейные формы заболевания возможно выполнение молекулярно-генетических исследований с целью ранней идентификации ассоциированных мутаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., и др. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6, № 2. С. 54–60. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-54-60
2. Друй А.Е. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров у пациентов с нейробластомой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 25 с.
3. Друй А.Е., Цаур Г.А., Шориков Е.В., и др. Прогностическое значение амплификации гена *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и делеции длинного плеча хромосомы 11 у пациентов с нейробластомой // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 41–48. DOI: 10.17816/PED4141-48
4. Иванов И.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., и др. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (Обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8, № 4. С. 47–59. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. 231 с.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В., и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы // Онкопедиатрия. 2016. Т. 3, № 4. С. 277–287.
7. Козель Ю.Ю., Нестерова Ю.А., Кузнецов С.А., и др. Опыт лечения нейробластом у детей и подростков (по материалам отделения детской онкологии РНИОИ за 2001–2009 годы) // Медицинский вестник Юга России. 2010. № 2. С. 57–61.
8. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неонгиогенез и опухолевый рост // Российские биомедицинские исследования. 2017. Т. 2, № 4. С. 3–10.
9. Муфтахова Г.М., Качанов Д.Ю., Панкратьева Л.Л., и др. Влияние внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года // Доктор.Ру. 2015. № 10. С. 62–68.
10. Печатникова В.А., Трашков А.П., Зелененко М.А., и др. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных // Педиатр. 2018. Т. 9, № 4. С. 105–112. DOI: 10.17816/PED94105-112
11. Рачков В.Е., Сухов М.Н., Козлов Ю.А., и др. Возможности эндоскопической хирургии в лечении нейробластом у детей // Детская хирургия. 2014. Т. 18, № 6. С. 18–23.
12. Соловьев А.Е., Моргун В.В., Пахольчук А.П. Особенности нейробластом у детей // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2, № 2. С. 145–148. DOI: 10.15690/onco.v2.i2.1346
13. Строганова А.М., Карсладзе А.И. Нейробластома: морфологическая структура, молекулярно-генетические особенности и прогностические факторы // Успехи молекулярной онкологии. 2016. Т. 3, № 1. С. 32–43. DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
14. Строганова А.М., Рубанская М.В., Чемерис Г.Ю., и др. Белок CRABP1 как один из возможных факторов прогноза у детей с нейробластомой группы высокого риска // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6, № 4. С. 48–54. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-48-54
15. Торстен С., Фишер М., Херо Б. Индивидуализированная терапия нейробластомы // Российский журнал

- детской гематологии и онкологии. 2016. Т. 3, № 4. С. 36–47. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-36-47
16. Suc A., Lumbroso J., Rubie H., et al. Metastatic neuroblastoma in children older than one year prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system // *Cancer*. 1996. Vol. 77, No. 4. P. 805–811. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960215)77:4<805::AID-CNCR29>3.0.CO;2-3
 17. Nakagawa A., Ikeda K., Tsuda T., Higashi K. N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children // *J Pediatr Surg*. 1987. Vol. 22, No. 10. P. 895–898. DOI: 10.1016/S0022023468(87)80583-3
 18. Evans A.E., D'Angio G.J., Propert K., et al. Prognostic factors in neuroblastoma // *Cancer*. 1987. Vol. 59, No. 11. P. 1853–1859. DOI: 10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1853::AID-CNCR2820591102>3.0.CO;2-F
 19. Bekhit E., Yap J., Baba Y. Neuroblastoma. Reference article // *Radiopaedia.org*. 2023. DOI: 10.53347/rID-1722
 20. Bjørge T., Engeland A., Tretli S., Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study // *Br J Cancer*. 2008. Vol. 99, No. 7. P. 1165–1169. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604646
 21. Oppedal B.R., Storm-Mathisen I., Lie S.O., Brandtzaeg P. Prognostic factors in neuroblastoma clinical, histopathologic, and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis // *Cancer*. 1988. Vol. 62, No. 4. P. 772–780. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<772::AID-CNCR2820620422>3.0.CO;2-U
 22. Bourdeaut F., Ferrand S., Brugieres L., et al. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome // *Eur J Hum Genet*. 2012. Vol. 20. P. 291–297. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
 23. Buck G.M., Michalek A.M., Chen C.J., et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001. Vol. 15, No. 1. P. 47–53. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.00307.x
 24. Joyner B.D., Talavera F., Kopell B.H., Lopushnyan N. Neuroblastoma // *Medscape*. 2021.
 25. Kim D.-K., Alvarado C.S., Abramowsky C.R., et al. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: Correlation with prognostic factors and outcome // *Pediatr Dev Pathol*. 2005. Vol. 8, No. 6. P. 621–629. DOI: 10.1007/s10024-005-4108-3
 26. Daling J.R., Starzyk P., Olshan A.F., Weiss N.S. Birth weight and the incidence of childhood cancer // *J Natl Cancer*. 1984. Vol. 72, No. 5. P. 1039–1041.
 27. George R.E., Sanda T., Hanna M., et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma // *Nature*. 2008. Vol. 455. P. 975–978. DOI: 10.1038/nature07397
 28. Hamrick S.E., Olshan A.F., Neglia J.P., Pollock B.H. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001. Vol. 15, No. 4. P. 328–337. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.0376a.x
 29. Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009. Vol. 23, No. 2. P. 125–143. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
 30. Shimada H., Chatten J., Newton W.A., et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas // *J Natl Cancer Inst*. 1984. Vol. 73, No. 2. P. 405–416. DOI: 10.1093/jnci/73.2.405
 31. Huang M., Weiss W.A. Neuroblastoma and MYCN // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013. Vol. 3, No. 10. ID a014415. DOI: 10.1101/csfperspect.a014415
 32. Ladenstein R., Ambros I.M., Potschger U., et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma // *Med Pediatr Oncol*. 2001. Vol. 36, No. 1. P. 83–92. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9
 33. Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugieres L., et al. Somatic and germ line activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma // *Nature*. 2008. Vol. 455. P. 967–970. DOI: 10.1038/nature07398
 34. Johnson C.C., Spitz M.R. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics // *J Natl Cancer*. 1985. Vol. 74, No. 4. P. 789–792.
 35. Johnson K.J., Puunala S.E., Soler J.T., Spector L.G. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma // *Int J Cancer*. 2008. Vol. 123, No. 5. P. 1166–1172. DOI: 10.1002/ijc.23645
 36. Laut A.K., Dorneburg C., Fürstberger A., et al. CHD5 inhibits metastasis of neuroblastoma // *Oncogene*. 2022. Vol. 41, No. 5. P. 622–633. DOI: 10.1038/s41388-021-02081-0
 37. Lau L. Neuroblastoma: A single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors // *Pediatr Hematol Oncol*. 2002. Vol. 19, No. 2. P. 79–89. DOI: 10.1080/08880010252825669
 38. Lundberg K.I., Treis D., Johnsen J.I. Neuroblastoma heterogeneity, plasticity, and emerging therapies // *Curr Oncol Rep*. 2022. Vol. 24, No. 8. P. 1053–1062. DOI: 10.1007/s11912-022-01270-8
 39. Menegaux F., Olshan A.F., Reitnauer P.J., et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma // *Pediatr Blood Cancer*. 2005. Vol. 45, No. 5. P. 649–655. DOI: 10.1002/pbc.20263
 40. El-Sayed M.I., Ali A.M., Sayed H.A., Zaky E.M. Treatment results and prognostic factors of pediatric neuroblastoma: a retrospective study // *Int Arch Med*. 2010. Vol. 3. ID 37. DOI: 10.1186/1755-7682-3-37

41. Mosse Y.P., Laudenslager M., Khazi D., et al. Germ-line PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma // *Am J Hum Genet.* 2004. Vol. 75, No. 4. P. 727–730. DOI: 10.1086/424530
42. Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L., et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene // *Nature.* 2008. Vol. 455. P. 930–935. DOI: 10.1038/nature07261
43. www.cancer.net [Электронный ресурс]. Neuroblastoma – Childhood: risk factors [дата обращения: 06.2021]. Режим доступа: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/risk-factors>
44. Lacayo N.J., Davis K.L., Windle M.L., et al. Pediatric Neuroblastoma // *Medscape.* 2021.
45. Otte J., Dyberg C., Pepich A., Johnsen J.I. MYCN function in neuroblastoma development // *Front Oncol.* 2021. Vol. 10. ID624079. DOI: 10.3389/fonc.2020.624079
46. Paolini L., Hussain S., Galardy P.J. Chromosome instability in neuroblastoma: A pathway to aggressive disease // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. ID 988972. DOI: 10.3389/fonc.2022.988972
47. Schüz J., Kaletsch U., Meinert R., et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany // *J Clin Epidemiol.* 2001. Vol. 54, No. 7. P. 702–709. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00339-5
48. Ootsuka S., Asami S., Sasaki T., et al. Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients // *Biol Pharm Bull.* 2007. Vol. 30, No. 12. P. 2294–2299. DOI: 10.1248/bpb.30.2294
49. www.cancer.org [Электронный ресурс]. The American Cancer Society medical and editorial content team, neuroblastoma stages and prognostic markers [дата обращения: 28.04.2021]. Режим доступа: <https://www.cancer.org/>
50. Tonini G.P. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? // *BMC Cancer.* 2017. Vol. 17. ID 20. DOI: 10.1186/s12885-016-2986-6
51. Trochet D., Bourdeaut F., Janoueix-Lerosey I., et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma // *Am J Hum Genet.* 2004. Vol. 74, No. 4. P. 761–764. DOI: 10.1086/383253
52. Urayama K.Y., Von Behren J., Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children // *Am J Epidemiol.* 2007. Vol. 165, No. 5. P. 486–495. DOI: 10.1093/aje/kwk041
53. Yeazel M.W., Ross J.A., Buckley J.D., et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the children's cancer group // *J Pediatr.* 1997. Vol. 131, No. 5. P. 671–677. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70091-X
54. Chen Y., Takita J., Choi Y.L., et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma // *Nature.* 2008. Vol. 455. P. 971–975. DOI: 10.1038/nature07399
55. Zeineldin M., Patel A.G., Dyer M.A. Neuroblastoma: When differentiation goes awry // *Neuron.* 2022. Vol. 110, No. 18. P. 2916–2928. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012

REFERENCES

1. Andreeva NA, Druy AE, Shamanskaya TV, et al. ALK and neuroblastoma: from molecular genetics to clinics. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(2):54–60. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-54-60
2. Druy AE. *Prognosticheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh markerov u patsientov s neiroblastomoi* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2015. 25 p. (In Russ.)
3. Druy AY, Tsaur GA, Shorikov YV, et al. Prognostic Impact of MYCN amplification, 1p deletion and 11q deletion in neuroblastoma patients. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;4(1):41–48. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED4141-48
4. Ivanov NS, Kachanov DY, Larin SS, et al. The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):47–59. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
5. Imyanitov EN, Khanson KP. *Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty.* Saint Petersburg: Izdatel'skii dom SPBMAPO, 2007. 231 p. (In Russ.)
6. Kachanov DY, Shamanskaya TV, Shevtsov DV, et al. Genetic predisposition to neuroblastoma in children: own data and literature review. *Onkopediatriya.* 2016;3(4):277–287. (In Russ.)
7. Kozel YuYu, Nesterova YuA, Kuznetsov SA, et al. Experience of neuroblastoma treatment in children and teenagers (materials of pediatric oncology department of Rostov cancer research institute for 2001–2009). *Medical Herald of the South of Russia.* 2010;(2):57–61. (In Russ.)
8. Korablev RV, Vasilyev AG. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research.* 2017;2(4):3–10. (In Russ.)
9. Muftakhova GM, Katchanov DY, Pankratieva LL, et al. Effects of extrinsic factors on development of neuroblastoma in babies during first year of life. *Doctor. Ru.* 2015;(10):62–68. (In Russ.)
10. Pechatnikova VA, Trashkov AP, Zelenenko MA, et al. Visualization capabilities of experimental oncological models in small laboratory animals. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(4):105–112. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED94105-112
11. Rachkov VE, Sukhov MN, Kozlov YuA, et al. The potential of endovideosurgery for the treatment of neuroblastomas in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2014;18(6):18–23. (In Russ.)

12. Solovev AE, Morgan WV, Pakholchuk AP. Features of neuroblastomas in children. *Onkopediatriya*. 2015;2(2): 145–148. (In Russ.) DOI: 10.15690/onco.v2.i2.1346
13. Stroganova AM, Karseladze AI. Neuroblastoma: morphological pattern, molecular genetic features, and prognostic factors. *Advances in Molecular Oncology*. 2016;3(1):32–43. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
14. Stroganova AM, Rubanskaya MV, Chemeris GYu, et al. Protein CRABP1 as one of the possible prognosis factors in children with high-risk neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(4):48–54. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-48-54
15. Simon T, Fischer M, Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(4):36–47. (In Russ.) DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-36-47
16. Suc A, Lumbroso J, Rubie H, et al. Metastatic neuroblastoma in children older than one year prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system. *Cancer*. 1996;77(4):805–811. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960215)77:4<805::AID-CNCR29>3.0.CO;2-3
17. Nakagawara A, Ikeda K, Tsuda T, Higashi K. N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg*. 1987;22(10): 895–898. DOI: 10.1016/S0022-3468(87)80583-3
18. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer*. 1987;59(11):1853–1859. DOI: 10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1853::AID-CNCR2820591102>3.0.CO;2-F
19. Bekhit E, Yap J, Baba Y. Neuroblastoma. Reference article. *Radiopaedia.org*. 2023. DOI: 10.53347/rID-1722
20. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1165–1169. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604646
21. Oppedal BR, Storm-Mathisen I, Lie SO, Brandtzæg P. Prognostic factors in neuroblastoma clinical, histopathologic, and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer*. 1988;62(4):772–780. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<772::AID-CNCR2820620422>3.0.CO;2-U
22. Bourdeaut F, Ferrand S, Brugieres L, et al. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:291–297. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
23. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(1):47–53. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.00307.x
24. Joyner BD, Talavera F, Kopell BH, Lopushnyan N. Neuroblastoma. *Medscape*. 2021.
25. Kim D-K, Alvarado CS, Abramowsky CR, et al. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: Correlation with prognostic factors and outcome. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(6): 621–629. DOI: 10.1007/s10024-005-4108-3
26. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72(5):1039–1041.
27. George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455:975–978. DOI: 10.1038/nature07397
28. Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(4):328–337. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.0376a.x
29. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(2):125–143. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
30. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73(2):405–416. DOI: 10.1093/jnci/73.2.405
31. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a014415. DOI: 10.1101/cshperspect.a014415
32. Ladenstein R, Ambros IM, Potschger U, et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):83–92. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9
33. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, et al. Somatic and germ line activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455: 967–970. DOI: 10.1038/nature07398
34. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer*. 1985;74(4):789–792.
35. Johnson KJ, Puumala SE, Soler JT, Spector LG. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2008;123(5):1166–1172. DOI: 10.1002/ijc.23645
36. Laut AK, Dorneburg C, Fürstberger A, et al. CHD5 inhibits metastasis of neuroblastoma. *Oncogene*. 2022;41(5): 622–633. DOI: 10.1038/s41388-021-02081-0
37. Lau L. Neuroblastoma: A single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(2):79–89. DOI: 10.1080/08880010252825669
38. Lundberg KI, Treis D, Johnsen JI. Neuroblastoma heterogeneity, plasticity, and emerging therapies. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(8):1053–1062. DOI: 10.1007/s11912-022-01270-8

39. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(5): 649–655. DOI: 10.1002/pbc.20263
40. El-Sayed MI, Ali AM, Sayed HA, Zaky EM. Treatment results and prognostic factors of pediatric neuroblastoma: a retrospective study. *Int Arch Med*. 2010;3:37. DOI: 10.1186/1755-7682-3-37
41. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):727–730. DOI: 10.1086/424530
42. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455:930–935. DOI: 10.1038/nature07261
43. www.cancer.net [Internet]. Neuroblastoma – Childhood: risk factors [cited 2021 Jun]. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/risk-factors>
44. Lacayo NJ, Davis KL, Windle ML, et al. Pediatric Neuroblastoma. *Medscape*. 2021.
45. Otte J, Dyberg C, Pepich A, Johnsen JI. MYCN function in neuroblastoma development. *Front Oncol*. 2021;10:624079. DOI: 10.3389/fonc.2020.624079
46. Paolini L, Hussain S, Galardy PJ. Chromosome instability in neuroblastoma: A pathway to aggressive disease. *Front Oncol*. 2022;12:988972. DOI: 10.3389/fonc.2022.988972
47. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):702–709. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00339-5
48. Ootsuka S, Asami S, Sasaki T, et al. Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(12):2294–2299. DOI: 10.1248/bpb.30.2294
49. www.cancer.org [Internet]. The American Cancer Society medical and editorial content team, neuroblastoma stages and prognostic markers [cited 2021 Apr 28]. Available at: <https://www.cancer.org/>
50. Tonini GP. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? *BMC Cancer*. 2017;17:20. DOI: 10.1186/s12885-016-2986-6
51. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):761–764. DOI: 10.1086/383253
52. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):486–495. DOI: 10.1093/aje/kwk041
53. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the children's cancer group. *J Pediatr*. 1997;131(5): 671–677. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70091-X
54. Chen Y, Takita J, Choi YL, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455: 971–975. DOI: 10.1038/nature07399
55. Zeineldin M, Patel AG, Dyer MA. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron*. 2022;110(18): 2916–2928. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012

◆ Информация об авторах

*Лада Олеговна Клименко – студентка 5-го курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: klimenkolada00@mail.ru

Максим Евгеньевич Мельников – студент 6-го курса педиатрического факультета, лаборант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: melmakse@gmail.com

Светлана Александровна Кулева – д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kulevadoc@yandex.ru

Глеб Валентинович Кондратьев – ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, врач-детский онколог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbgvk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Lada O. Klimenko – 5th year student of Pediatrics Faculty. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: klimenkolada00@mail.ru

Maksim E. Melnikov – 6th year student of the Pediatrics Faculty, laboratory assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melmakse@gmail.com

Svetlana A. Kulyova – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kulevadoc@yandex.ru

Gleb V. Kondratiev – Assistant Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Pediatric Oncologist. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru