

© А. Е. Друй^{1,2,3}, Г. А. Цаур^{1,2},
Е. В. Шориков^{1,2}, А. М. Попов^{1,2},
Л. И. Савельев^{1,2,3},
С. В. Цвиренко^{1,3},
Л. Г. Фечина^{1,2}

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА *MYCN*, ДЕЛЕЦИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 1 И ДЕЛЕЦИИ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 11 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

¹ГБУЗ СО Областная детская клиническая
больница №1, Екатеринбург

²ГБУЗ СО Институт медицинских
клеточных технологий, Екатеринбург

³ГБОУ ВПО Уральская государственная
медицинская академия, Екатеринбург

Резюме. Клинические проявления нейробластомы варьируют в широких пределах от форм, склонных к спонтанной регрессии до агрессивных форм, требующих проведения многокомпонентного лечения с применением программной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В качестве первых прогностических факторов были предложены стадия заболевания и возраст ребенка на момент постановки диагноза. Анализ биологических свойств опухоли также позволил выявить признаки, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного исхода: амплификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11. В данном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, приводящие к формированию злокачественного фенотипа опухоли при наличии каждой из перечисленных aberrаций, а также их влияние на долгосрочную выживаемость больных нейробластомой.

Ключевые слова: нейробластома; прогноз; амплификация гена *MYCN*; делеция короткого плеча хромосомы 1, делеция длинного плеча хромосомы 11.

Нейробластома — это одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей детского возраста. Она характеризуется разнообразием клинических и морфологических форм, которые имеют различный прогноз. Часть опухолей склонны к спонтанной регрессии или созреванию, в результате чего они трансформируются в доброкачественную опухоль — ганглионеврому. Другие, напротив, характеризуются агрессивным поведением. При этом отмечается большая опухолевая масса, раннее появление отдаленных метастазов и часто наблюдается прогрессивное клиническое течение, несмотря на многокомпонентную противоопухолевую терапию.

Одновременно с описанием феномена клинической гетерогенности нейробластомы [14, 15] стали появляться попытки идентифицировать маркеры, ассоциированные как с благоприятным, так и с неблагоприятным поведением опухоли и, следовательно, прогнозом заболевания. Первыми факторами, прогностическое значение которых было доказано, являлись возраст ребенка на момент постановки диагноза и распространенность опухолевого процесса (стадия заболевания). Было показано, что прогноз в группе больных младше 1 года значительно лучше, чем у более старших детей, поскольку в данной группе достоверно чаще встречались случаи спонтанной дифференцировки опухолевых клеток. При этом местное распространение процесса и появление отдаленных метастазов существенно ухудшало результаты лечения [15]. Однако практически сразу стало очевидно, что одних клинических характеристик недостаточно для корректного определения прогноза заболевания. В качестве потенциальных прогностических маркеров исследовались гистологическое строение опухоли и содержание ДНК в клетках опухоли (ploidy). Прогностическое значение данных характеристик было подтверждено на большом количестве пациентов в ретроспективных и проспективных исследованиях. Низкая дифференцировка клеток, малое количество Шванновской стромы, а также диплоидный и тетраплоидный наборы хромосом в опухолевых клетках являются неблагоприятными прогностическими факторами [11, 33, 23, 21].

С развитием молекулярной биологии стали анализироваться генетические факторы прогноза нейробластомы. Было выявлено, что наличие амплификации гена *MYCN* в клетках опухоли ассоциировано с агрессивным течением заболевания [9, 32]. В дальнейшем появились данные о влиянии различных аномалий структуры и числа хромосом на выживаемость больных нейробластомой. Были описаны как прогностически неблагоприятные хромосомные перестройки, так и aberrации, характеризующие относительно доброкачественное течение заболевания. К первым относятся делеция короткого плеча хромосомы 1 (локус 1p36), [8, 12, 17], делеция длинного плеча хромосомы 11 (локус 11q23) [20, 37], несбалансированное увеличение материала длинного плеча хромосомы 17 (локус 17q21) [22, 7], делеция короткого плеча хромосомы 3 (локус 3p22), а также делеции хромосом 4, 9 и 12. Ко вторым — полное умножение хромосомы 17, которое часто является маркером набора хромосом, близкого к триплоидному [40] и делеция короткого плеча хромосомы 9 (локусы 9p22–24) [18].

УДК: 616-006.487-053.2

Показано, что использование клинических, морфологических и молекулярных критериев позволяет разделить пациентов на группы риска, долгосрочная выживаемость в которых значительно различается. При отсутствии неблагоприятных факторов прогноза выживаемость больных достигает 95% [28], а при сочетании нескольких (амплификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1) — не превышает 40%, несмотря на мульти-модальную терапию, включающую высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией костного мозга [26, 34]. Все современные протоколы программного лечения нейробластомы включают стратификацию пациентов на группы риска с целью выбора интенсивности терапии. При этом критерии, лежащие в основе стратификации в разных схемах, различаются. В России на сегодняшний день наиболее распространенным протоколом программной химиотерапии нейробластомы является NB2004 (Германия). Для определения группы риска в данной схеме используются следующие критерии: стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и возраст на момент постановки диагноза (учитывается при III или IV стадии нейробластомы без амплификации *MYCN*) — таблица 1. При этом количество копий гена *MYCN* имеет решающее значение: при наличии амплификации пациенты относятся к группе высокого риска независимо от стадии заболевания и наличия других прогностических факторов. Наличие делеции короткого плеча хромосомы 1 имеет значение в случаях II и III стадий при отсутствии амплификации *MYCN*.

В протоколе COG (США) в основе определения группы риска помимо стадии заболевания лежит возраст пациента на момент постановки диагноза, наличие амплификации гена *MYCN*, гистологическое стро-

ение опухоли (согласно классификации Н. Shimada) и плоидность опухолевых клеток (имеет значение только для определения риска у пациентов IVS стадии) — таблица 2. Единственный молекулярно-генетический фактор, используемый в данной схеме стратификации, амплификация гена *MYCN* не является решающим. Пациенты с I или II (младше 1 года) стадией нейробластомы, имеющие амплификацию *MYCN* относятся к группе низкого риска.

Группа SIOPEX (Европейский Союз) для определения риска у больных нейробластомой предлагает использовать такие параметры, как стадию заболевания (INSS), возраст и количество копий гена *MYCN*. При этом в случае наличия амплификации *MYCN* пациент сразу попадает в группу высокого риска. Система стратификации больных нейробластомой на группы риска — INRG (международная система определения групп риска при нейробластоме, international neuroblastoma risk group) объединила различные клинические, морфологические и молекулярно-биологические характеристики. К первым относятся распространенность опухоли и возраст больного на момент постановки диагноза. Ко вторым — гистологическая категория и степень дифференцировки опухолевых клеток согласно классификации Н. Shimada [33]. К третьим — наличие амплификации гена *MYCN* и делеции длинного плеча хромосомы 11. Количеством копий *MYCN* пренебрегают в случае локализованной созревающей ганглионевромы или смешанной ганглионейробластомы, относя таких пациентов к группе очень низкого риска. Наличие aberrаций длинного плеча хромосомы 11 учитывается при локорегионарном распространении опухоли с наличием факторов риска, выявляемых при использовании визуализационных методов исследования (стадия L2 по системе INRG), а также при диссеминированной опухоли с поражением кожи,

Таблица 1

Схема стратификации пациентов на группы риска, согласно протоколу NB2004

Стадия INSS*	<i>MYCN</i>	Делеция 1p	Возраст	Риск
I	Нет амплификации			Низкий
	Амплификация			Высокий
II	Нет амплификации	Норма		Низкий
		Делеция 1p		Средний
	Амплификация			Высокий
		Нет амплификации	Норма	<2 лет
				≥2 лет
III	Амплификация			Высокий
		Нет амплификации	Делеция 1p	<1 года
				≥1 года
IV	Амплификация			Высокий
		Нет амплификации		Низкий
IVS	Амплификация			
		Нет амплификации		Низкий

*INSS — международная система стадирования нейробластомы (International neuroblastoma staging system)

Таблица 2

Схема стратификации пациентов на группы риска, согласно протоколу COG

Стадия INSS	Возраст	MYCN	Гистология	Плоидность	Риск
I	0–21 год				Низкий
II	1–21 год	Нет амплификации			Низкий
		Амплификация			Низкий
		Амплификация	Неблагоприятная		Высокий
III	<1 года	Нет амплификации			Средний
		Амплификация			Высокий
	1–21 год	Нет амплификации	Благоприятная		Средний
		Амплификация	Неблагоприятная		Высокий
IV	<1 года	Нет амплификации			Средний
		Амплификация			Высокий
	1–21 год				Высокий
IVS	<1 года	Нет амплификации	Благоприятная	>2n	Низкий
				2n	Средний
		Амплификация	Неблагоприятная		Средний
					Высокий

печени и/или костного мозга у больных не старше 18 месяцев (стадия MS, INRG). Кроме того, при диссеминированной нейробластоме (стадия M, INRG) у детей младше 18 месяцев имеет значение плоидность опухолевых клеток — таблица 3.

Таким образом, из большого количества аберраций структуры и числа хромосом в клетках нейробластомы, выявляемых методами молекулярной биологии, три включены в различные протоколы для стратификации пациентов на группы риска: ам-

Таблица 3

Схема стратификации пациентов на группы риска INRG

Стадия INRG	Возраст, месяцы	Гистологическая категория	Степень дифференцировки	MYCN	Аберрации 11q	Плоидность	Риск
L1/L2		Созревающая ГН, смешанная ГНБ					Очень низкий
L1		Любая, кроме созревающей ГН, смешанной ГНБ		НА			Очень низкий
				Амп.			Высокий
L2	<18	Любая, кроме созревающей ГН, смешанной ГНБ		НА	Норма		Низкий
					Делеция 11q		Средний
	≥18	Нодулярная ГНБ, нейробластома	Дифференцированная	НА	Норма		Низкий
					Делеция 11q		Средний
		Слабо-, недифференцированная	НА				
				Амп.			Высокий
M	<18			НА		>2n	Низкий
				Амп.		2n	Средний
	≥18						Высокий
MS	<18			НА	Норма		Очень низкий
					Делеция 11q		Высокий
				Амп.			Высокий

ГН – ганглионеврома, ГНБ – ганглионейробластома, НА – нет амплификации гена MYCN, Амп. – амплификация гена MYCN

плификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p) и делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q). Анализ патогенетической роли данных аномалий и их прогностической значимости явился целью данного обзора.

Амплификация гена *MYCN* выявляется примерно в 20–25% случаев нейробластомы и часто сочетается с другими прогностически неблагоприятными факторами (диплоидный набор хромосом, неблагоприятная гистологическая категория, делеция 1p36) [9, 32]. При этом опухоль характеризуется незрелым фенотипом, высокой скоростью пролиферации клеток, быстрым локорегионарным распространением и ранним появлением отдаленных метастазов. Ген *MYCN*, локализуется на коротком плече хромосомы 2 (локус 2p24.1), гены *DDXI*, *NAG* и *ALK* также могут вовлекаться в амплификацию [24, 38].

Ген *MYCN* экспрессируется во втором триместре беременности в клетках герминального слоя головного мозга и примордиальной коры. Матричная РНК *MYCN* была выявлена во внутреннем ядерном слое и слое ганглиозных клеток примитивной сетчатки, а также, в значительно меньшей степени, в клетках легких плода и плаценты [19]. В постнатальном онтогенезе экспрессия гена *MYCN* в норме отсутствует.

Матричная РНК гена *MYCN* связывается с белком ELAVL4, что увеличивает ее стабильность и способствует увеличению скорости пролиферации клеток [24]. МикроРНК miR34a, напротив, специфически инактивирует мРНК *MYCN* [39]. Кодированная последовательность ДНК данной микроРНК локализуется в локусе 1p36, который может подвергаться делеции в клетках нейробластомы. Экспериментальные данные показали, что искусственное введение miR34a в клетки с исходно высоким уровнем экспрессии *MYCN* (клеточные линии IMR32 и LAN5) значительно снижает его, уменьшает скорость пролиферации, индуцирует апоптоз клеток. При наличии делеции короткого плеча хромосомы 1, обнаружено снижение экспрессии miR34a и увеличение уровня мРНК *MYCN* [39].

Делеция короткого плеча хромосомы 1 встречается в 30–40% случаев нейробластомы и часто сочетается с амплификацией гена *MYCN*. При возникновении данной аберрации происходит потеря гетерозиготности в локусе 1p36 [16]. В зависимости от локализации потерянного участка хромосомы были выделены интерстициальная и терминальная делеции. При наличии терминальной делеции опухоль имела злокачественный фенотип, а общая выживаемость пациентов составила 33,3%. Крайне неблагоприятным фактором было признано сочетание терминальной делеции 1p и амплификации

MYCN. В то же время в группах больных с интерстициальной делецией и отсутствием делеции 1p выживаемость достоверно не отличалась. При этом размер удаленного участка не имел прогностического значения в случае интерстициальной делеции, тогда как потеря даже небольших терминальных фрагментов хромосомы 1 (локус 1p36.3) приводила к развитию рецидива и резистентных отдаленных метастазов [27].

Прогностическое значение делеции короткого плеча хромосомы 1 может объясняться наличием в локусе 1p36.3 гена *CHD5*, который является геном-супрессором опухолевого роста. Его продукт относится к группе SWI/SNF белков, которые обладают хеликазной активностью и способностью к АТФ-зависимому разрушению нуклеосом, что приводит к усилению транскрипции регулируемых ими генов. Экспрессия гена *CHD5* обнаруживается только в клетках головного мозга и надпочечников [35]. А. Bagchi et al. установили, что ген *CHD5* вовлечен в регуляцию процессов пролиферации клеток и апоптоза через сигнальный путь p19 (ARF)/p53 [6].

Делеция длинного плеча хромосомы 11 описана у 15–20% больных нейробластомой. В отличие от делеции 1p она редко встречается в опухолях с амплификацией гена *MYCN*. Благодаря этому делеция 11q может служить прогностическим маркером в группе больных без амплификации *MYCN*: она ассоциирована с неблагоприятным гистологическим строением опухоли, распространенной стадией заболевания и достоверно более низкой общей выживаемостью пациентов [5]. В то же время на общей когорте пациентов прогностического влияния делеции 11q отмечено не было [20]. Однако в более поздних исследованиях прогностическая значимость делеции 11q в отношении как общей, так и бессобытийной выживаемости пациентов была доказана независимо от наличия амплификации *MYCN* [13, 3].

Механизм прогрессии нейробластомы при делеции 11q связан с двумя путями. Первый состоит в выключении гена-супрессора опухолевого роста *TSLC1*, который картирован в локусе 11q23.2, наиболее часто вовлекающемся в делецию. Экспрессия данного гена снижена в клетках многих злокачественных опухолей в результате гиперметилирования промоторного региона, чего не происходит в клетках нейробластомы, где к инактивации *TSLC1* приводит делеция 11q. Это, в свою очередь, проявляется в виде ускоренной пролиферации клеток [4]. Второй путь связан с образованием химерных генов с участием *FOXRI*. В результате интерстициальной делеции в регионе 11q23 происходит образование химерных генов *MLL-FOXRI* и *PAFAH1B2-FOXRI*.

Ген *FOXRI* в норме экспрессирован только на ранних этапах эмбриогенеза, а его активация в составе химерного гена приводит к неконтролируемому делению клеток и блокированию апоптоза, что способствует опухолевому росту [31].

Для определения прогностической значимости описанных генетических aberrаций (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q) был проведен анализ результатов клинических исследований, опубликованных в период с 1994 по 2009 год [3, 5, 10, 13, 20, 25, 27, 29, 30, 36], а также собственных данных [1]. Источником литературных данных послужила международная база медицинской литературы PubMed. В исследование включались работы, в которых описывалось влияние каждого из анализируемых нарушений на долгосрочную выживаемость пациентов с нейробластомой. Анализ выживаемости проводился в общей группе больных без разделения по какому-либо признаку (стадия, биохимические показатели, наличие генетических изменений и т.д.). При этом размер исследуемой когорты и метод выявления aberrаций значения не имел. В качестве критерия, разделяющего боль-

ных на группы «с неблагоприятным исходом» и «без неблагоприятного исхода», использовалась пятилетняя общая выживаемость пациентов. С использованием четырехпольной таблицы сопряженности был вычислен относительный риск (ОР) смерти от любой причины в зависимости от наличия анализируемой мутации [2] (табл. 4).

Во всех проанализированных исследованиях было доказано неблагоприятное влияние амплификации гена *MYCN* и делеции короткого плеча хромосомы 1 на пятилетнюю общую выживаемость пациентов. Данная закономерность была отмечена как в небольших исследованиях с ограниченным количеством включенных пациентов и одним методом выявления aberrации, так и в крупных мультицентровых исследованиях на большой когорте пациентов и с использованием большого количества диагностических методик. Благодаря этому оба данных маркера могут быть применены для определения риска у больных нейробластомой. Отмечено, что при наличии амплификации *MYCN* риск возникновения неблагоприятного события выше, чем при наличии делеции 1p: отношение опасностей

Таблица 4

Характеристика исследований, включенных в анализ влияния амплификации *MYCN*, делеций 1p и 11q на выживаемость пациентов с нейробластомой и оценка относительного риска в отношении пятилетней общей выживаемости пациентов при наличии данных aberrаций

Исследователь, год публикации	Амплификация <i>MYCN</i>				Делеция 1p				Делеция 11q			
	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ
Pession, 1994 [29]	235(+)	SB	2,31	2,24–2,37								
Maris, 1995 [25]					156(+)	PCR	2,80	2,72–2,88				
Caron, 1996 [10]					89(+)	SB	6,70	3,40–13,30	89(-)	SB	1,20	0,50–2,70
Ohtsu, 1997 [27]					58(+)	PCR	4,11	3,98–4,24				
Tonini 1997 [36]	295(+)	SB	3,38	2,22–5,16								
Guo, 1999 [20]									295(-)	PCR	1,37	0,81–2,30
Raschella, 1999 [30]	64(+)	SB	4,87	1,89–17,12								
Attiyeh, 2005 [5]					915(+)	PCR	2,39	2,36–4,22	909(+)	PCR	1,98	1,95–2,02
Ambros, 2009 [3]	6820(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	3,61	3,59–3,62	1029(+)	aCGH, SNP array, MLPA	1,98	1,95–2,01	1029(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	1,98	1,95–2,01
Cohn, 2009 [13]	7102(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	3,66	3,65–3,67	2152(+)	aCGH, SNP array, MLPA	3,05	3,03–3,08	1064(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	2,06	2,03–2,09
Собственные данные, 2012 [1]	102(+)	PCR, FISH	1,85	1,76–1,95								

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, SB – гибридизация по Саузерну, FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация, PCR – полимеразная цепная реакция, aCGH – сравнительная геномная гибридизация, MLPA – множественная лигазно-зависимая амплификация зондов, SNP array – исследование однонуклеотидных полиморфизмов. Знак (+) означает наличие достоверно значимых различий уровней долгосрочной выживаемости пациентов в зависимости от наличия анализируемой aberrации в данном исследовании, знак (-) означает отсутствие различий в выживаемости больных

4,1 и 3,2 соответственно [13]. Поскольку данные aberrации часто обнаруживаются совместно, делеция короткого плеча хромосомы 1 приобретает высокую прогностическую ценность в случае отсутствия амплификации *MYCN*, независимо от стадии заболевания, возраста пациента и других факторов. В рамках протокола INRG было отмечено, что наличие делеции 1p достоверно снижает уровень бессобытийной выживаемости пациентов с I стадией нейробластомы, не влияя при этом на общую выживаемость данных больных [13].

Прогностическое значение делеции 11q было подтверждено только в рамках крупного мультицентрового исследования, где было показано, что риск возникновения неблагоприятного события при наличии данной аномалии увеличивается в 2,3 раза [13]. Учитывая тот факт, что делеция 11q крайне редко сочетается с амплификацией *MYCN*, она также может быть применена для определения риска у пациентов с нормальным числом копий гена *MYCN*. S. Cohn et al. показали прогностическое значение несбалансированной делеции 11q в отношении общей и бессобытийной выживаемости пациентов с II, III и IVS стадиями нейробластомы без амплификации *MYCN*. При этом наиболее драматичное снижение выживаемости было отмечено в группе больных со стадией IVS: общая выживаемость при отсутствии делеции 11q составила $97\% \pm 4\%$, при наличии — $63\% \pm 33\%$ [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанные генетические aberrации: амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q имеют патогенетическое значение в развитии нейробластомы и формировании злокачественного фенотипа опухоли. В первом случае оно связано с многократным копированием и, как следствие, гиперэкспрессией эмбрионального онкогена *MYCN*. Во втором случае происходит потеря гена-супрессора опухолевого роста *CHD5*, а в третьем — сочетание двух механизмов: делеция гена-супрессора *TSLC1* и активация онкогена *FOXRI*. Данные молекулярные события приводят к увеличению скорости пролиферации опухолевых клеток, блокированию апоптоза и дифференцировки, что ухудшает прогноз заболевания. Факт негативного влияния каждой из проанализированных aberrаций на общую выживаемость пациентов нашел подтверждение в анализе нескольких клинических исследований, выполненных в различное время на различном количестве пациентов с использованием различных молекулярно-генетических методов. Это дает основание использовать такие aberrации как амплификация *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы

11 в качестве неблагоприятных прогностических факторов и критериев для стратификации больных нейробластомой на группы риска с целью проведения оптимального риск-адаптированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Друй А.Е., Цаур Г.А., Семенихина Е.Р. и др. Амплификация гена *MYCN* при нейробластоме. Методы выявления и прогностическое значение // Мед. генетика. — 2012. — № 9. — С. 25–30.
2. Фейгин В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика // Международный журнал медицинской практики. — 1999. — № 7. — С. 7–13.
3. Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M. et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee // Br. J. Cancer. — 2009. — N 5, 100(9). — P. 1471–1482.
4. Ando K., Ohira M., Ozaki T. et al. Expression of *TSLC1*, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation // Int. J. Cancer. — 2008. — N 1;123(9). — P. 2087–2094.
5. Attiyeh E.F., London W.B., Mossé Y.P. et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma // N. Engl. J. Med. — 2005. — N. 24, 353(21). — P. 2243–2253.
6. Bagchi A., Papazoglu C., Wu Y. et al. *CHD5* is a tumor suppressor at human 1p36 // Cell. — 2007. — N. 9, 128(3). — P. 459–475.
7. Bown N., Lastowska M., Cotterill S. et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group // Med. Pediatr. Oncol. — 2001. — N. 36(1). — P. 14–19.
8. Brodeur G.M., Green A.A., Hayes F.A. et al. Cytogenetic features of human neuroblastomas and cell lines // Cancer Res. — 1981. — N. 41(11). — P. 4678–4686.
9. Brodeur G.M., Seeger R.C., Schwab M. et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage // Science. — 1984. — N. 8, 224(4653). — P. 1121–1124.
10. Caron H., van Sluis P., de Kraker J. et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma // N. Engl. J. Med. — 1996. — N. 25;334(4). — P. 225–230.
11. Chatten J., Shimada H., Sather H.N. et al. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group // Hum Pathol. — 1988. — N. 19(10). — P. 1187–1198.
12. Christiansen H., Lampert F. Tumour karyotype discriminates between good and bad prognostic outcome in neuroblastoma // Br. J. Cancer. — 1988. — N. 57 (1). — P. 121–126.

13. *Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B.* et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – N. 10, 27(2). – P. 289–297.
14. *D'Angio G.J., Evans A.E., Koop C.E.* Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis // *Lancet.* – 1971. – N. 22, 1(7708). – P. 1046–1049.
15. *Evans A.E., Gerson J., Schnaufer L.* Spontaneous regression of neuroblastoma // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1976. – N. 44. – P. 49–54.
16. *Fong C.T., Dracopoli N.C., White P.S.* et al. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: correlation with N-myc amplification // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – N. 86(10). – P. 3753–3757.
17. *Gilbert F., Feder M., Balaban G.* et al. Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17 // *Cancer Res.* – 1984. – N. 44(11). – P. 5444–5449.
18. *Giordani L., Iolascon A., Servedio V.* et al. Two regions of deletion in 9p22-p24 in neuroblastoma are frequently observed in favorable tumors // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2002. – N. 135(1). – P. 42–47.
19. *Grady E.F., Schwab M., Rosenau W.* Expression of N-myc and c-src during the development of fetal human brain // *Cancer Res.* – 1987. – N. 1, 47(11). – P. 2931–2936.
20. *Guo C., White P.S., Weiss M.J.* et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas // *Oncogene.* – 1999. – N. 2, 18(35). – P. 4948–4957.
21. *Ladenstein R., Ambros I.M., Pötschger U.* et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2001. – N. 36(1). – P. 83–92.
22. *Lastowska M., Cotterill S., Pearson A.D.* et al. Gain of chromosome arm 17q predicts unfavourable outcome in neuroblastoma patients. U.K. Children's Cancer Study Group and the U.K. Cancer Cytogenetics Group // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – N. 33(10). – P. 1627–1633.
23. *Look A.T., Hayes F.A., Shuster J.J.* et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study // *J Clin Oncol.* – 1991. – N. 9(4). – P. 581–591.
24. *Manohar C.F., Salwen H.R., Brodeur G.M., Cohn S.L.* Co-amplification and concomitant high levels of expression of a DEAD box gene with MYCN in human neuroblastoma // *Genes Chromosomes Cancer.* – 1995. – N. 14(3). – P. 196–203.
25. *Maris J.M., White P.S., Beltinger C.P.* et al. Significance of chromosome 1p loss of heterozygosity in neuroblastoma // *Cancer Res.* – 1995. – N. 15, 55(20). – P. 4664–4669.
26. *Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C.* et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – N. 14, 341 (16). – P. 1165–1173.
27. *Ohtsu K., Hiyama E., Ichikawa T.* et al. Clinical investigation of neuroblastoma with partial deletion in the short arm of chromosome 1 // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – N. 3(7). – P. 1221–1228.
28. *Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B.* et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – N. 18(1). – P. 18–26.
29. *Pession A., De Bernardi B., Perri P.* et al. The prognostic effect of amplification of the MYCN oncogene in neuroblastoma. The preliminary results of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma (GCINB) // *Pediatr Med. Chir.* – 1994. – N. 16(3). – P. 211–218.
30. *Raschella G., Cesi V., Amendola R.* et al. Expression of B-myb in neuroblastoma tumors is a poor prognostic factor independent from MYCN amplification // *Cancer Res.* – 1999. – N. 15, 59(14). – P. 3365–3368.
31. *Santo E.E., Ebus M.E., Koster J.* et al. Oncogenic activation of FOXR1 by 11q23 intrachromosomal deletions in neuroblastoma // *Oncogene.* – 2012. – N. 22, 31(12). – P. 1571–1581.
32. *Seeger R.C., Brodeur G.M., Sather H.* et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – N. 31, 313(18). – P. 1111–1116.
33. *Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P.* et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system) // *Cancer.* – 1999. – N. 15, 86(2). – P. 364–372.
34. *Simon T., Spitz R., Faldut A.* et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status // *J. Pediatr Hematol. Oncol.* – 2004. – N. 26(12). – P. 791–796.
35. *Thompson P.M., Gotoh T., Kok M.* et al. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system // *Oncogene.* – 2003. – N. 20, 22(7). – P. 1002–1011.
36. *Tonini G.P., Boni L., Pession A.* et al. MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – N. 15(1). – P. 85–93.
37. *Vandesompele J., Van Roy N., Van Gele M.* et al. Genetic heterogeneity of neuroblastoma studied by comparative genomic hybridization // *Genes Chromosomes Cancer.* – 1998. – N. 23(2). – P. 141–152.
38. *Weber A., Imisch P., Bergmann E., Christiansen H.* Co-amplification of DDX1 correlates with an improved survival probability in children with MYCN-amplified human neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – N. 1 22(13). – P. 2681–2690.

39. *Wei J.S., Song Y.K., Durinck S. et al.* The MYCN oncogene is a direct target of miR-34a // *Oncogene*. – 2008. – N. 4, 27(39). – P. 5204–5213.
40. *Westermann F., Schwab M.* Genetic parameters of neuroblastomas // *Cancer Lett.* – 2002. – N. 28, 184(2). – P. 127–147.

PROGNOSTIC IMPACT OF MYCN AMPLIFICATION, 1P DELETION AND 11Q DELETION IN NEUROBLASTOMA PATIENTS

Druy A. Ye., Tsaur G. A., Shorikov Ye. V., Savelyev L. I., Tsvirenko S. V., Fechina L. G.

◆ **Resume.** Neuroblastoma is characterized by wide clinical heterogeneity from tumors prone to spontaneous regression to highly aggressive disease that requires multimodal chemotherapy with autologous stem cells transplantation. Patient's age and stage of the disease were described as prognostic factors. Different genetic aberrations were analyzed as potential predictive signs of poor outcome. *MYCN* gene amplification, 1p and 11q deletions are associated with aggressive tumor behavior, advanced stage of the disease and unfavorable outcome. In current report we analyzed molecular mechanisms and prognostic significance of indicated genetics abnormalities.

◆ **Key words:** neuroblastoma; prognosis; *MYCN* amplification; 1p deletion; 11q deletion.

◆ Информация об авторах

Друй Александр Евгеньевич – очный аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики. ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной биологии ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ №1. Научный сотрудник ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: dr-druy@yandex.ru.

Цаур Григорий Анатольевич – к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ №1. Врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: tsaur@mail.ru.

Шориков Егор Валерьевич – к.м.н., заведующий отделением детской онкологии №1. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ №1. ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: cohcbk.ru.

Попов Александр Михайлович – к.м.н., врач лабораторного отделения. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ №1. Ведущий научный сотрудник ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: uralmolgen@gmail.ru.

Савельев Леонид Иосифович – к.м.н., зав. лабораторным отделением. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ №1. Доцент кафедры клинической лабораторной и микробиологической диагностики ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: sav7000@yandex.ru.

Цвиренко Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной и микробиологической диагностики. ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Заведующий лабораторным отделением ГБУЗ СО ОДКБ №1. 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: sv50@rambler.ru.

Фечина Лариса Геннадьевна – к.м.н., зам. главного врача. ГБУЗ СО ОДКБ №1 по детской онкологии и гематологии. Заведующая лабораторией клеточной терапии онкогематологических заболеваний ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: cohcbk.ru.

Druy Aleksandr Yevgenyevich – Postgraduate Student. Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. Molecular Biology Laboratory, Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N1. Researcher, Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: dr-druy@yandex.ru.

Tsaur Grigoriy Anatolyevich – MD, PhD. Head of Molecular Biology Laboratory. Pediatric Oncology and Hematology Center. Regional Children's Hospital N1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: tsaur@mail.ru.

Shorikov Yegor Valeryevich – MD, PhD. Head of Pediatric Oncology Department N1. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: cohcbk.ru.

Popov Aleksandr Mikhaylovich – MD, PhD. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N1, Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: uralmolgen@gmail.ru.

Savelyev Leonid Iosifovich – MD, PhD. Head of Laboratory Department. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N1. Associate Professor of Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: sav7000@yandex.ru.

Tsvirenko Sergey Vasilyevich – MD, PhD, Professor. Head of Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. Head of Laboratory Department, Regional Children's Hospital N1. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: sv50@rambler.ru.

Fechina Larisa Gennadyevna – MD, PhD. Head of Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: cohcbk.ru.