

Г.М. Муфтахова

ОПУХОЛИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННЫХ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Злокачественные новообразования (ЗНО) у новорожденных встречаются редко и включают гетерогенную группу заболеваний с большим гистологическим разнообразием. При этом у плода и новорожденных детей могут встречаться все виды ЗНО, однако клинические проявления и характер течения патологического процесса у новорожденных отличаются от таковых у детей старшего возраста, что определяет различия в подходах к диагностике и лечению. У детей в возрасте младше одного года жизни 80–90% опухолей – врожденные. Опухолевые процессы у плода и новорожденных чаще носят доброкачественный, чем злокачественный характер. Внедрение в практику пренатального ультразвукового исследования (УЗИ) в динамике наблюдения за беременными женщинами обеспечивает выявление не только врожденных пороков развития различных органов и систем, генетических заболеваний, но и опухолевых заболеваний. Пренатальное обнаружение опухоли у плода как на скрининговом УЗИ, так и в контексте известных пороков развития или генетически обусловленных заболеваний, происходит все чаще, что связано с улучшением качества визуализации и накоплением клинического опыта. В настоящее время широко используется эмбриональная магнитно-резонансная томография, она дает дополнительную информацию об объеме опухоли, ее структуре (кистозная или солидная) и развитии вероятных осложнений, связанных с компрессией органов и систем, кровотечениями, разрывами опухоли.

Ключевые слова: новообразования, плод, новорожденный, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, пренатальная диагностика.

Цит.: Г.М. Муфтахова. Опухоли плода и новорожденных. Педиатрия. 2019; 98 (4): 196–204.

G.M. Muftakhova

FETAL AND NEONATAL TUMORS

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Malignant neoplasms (MNP) in newborns are rare and include a heterogeneous group of diseases with a large histological diversity. All types of MNP may occur in the fetus and newborns, however, clinical manifestations and pathological process nature in newborn differ from those in older children, which determines the differences in approaches to diagnostics and treatment. In children younger than one year of age, 80–90% of tumors are congenital. Tumor processes in the fetus and newborns are more often benign than malignant. Prenatal ultrasound (US) in dynamics introduction into practice of monitoring pregnant women allows to detect not only congenital malformations of various organs and systems, genetic diseases, but also tumor diseases. Prenatal detection of tumor in the fetus, both on screening ultrasound and in the context of known

Контактная информация:

Муфтахова Гузель Маратовна – к.м.н., ученый секретарь Института управления и трансляционной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, врач-детский онколог
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 2350
E-mail: muftakhova@mail.ru
 Статья поступила 14.02.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Muftakhova Guzel Maratovna – Ph.D., scientific secretary of the Institute of Management and Translational Medicine, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, pediatric oncologist
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 2350
E-mail: muftakhova@mail.ru
 Received on Feb. 14, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

malformations or genetically determined diseases, is becoming more frequent, which is associated with improved visual quality and accumulation of clinical experience. Currently, embryonic magnetic resonance imaging is widely used, it gives additional information about the tumor volume, its structure (cystic or solid) and the development of probable complications associated with the compression of organs and systems, bleeding, rupture of the tumor.

Keywords: neoplasms, fetus, newborn, ultrasound diagnostics, magnetic resonance tomography, prenatal diagnostics.

Quote: G.M. Muftakhova. Fetal and neonatal tumors. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 196–204.

В настоящий момент вопрос о пренатальной диагностике новообразований у детей раннего возраста становится приоритетным как с точки зрения клинической значимости, так и с точки зрения развития визуализационных технологий, которые применяются в акушерстве и гинекологии [1]. 90% новообразований, выявленных у плода, являются доброкачественными [2]. Не только гистологическое строение опухоли определяет характер новообразования и его влияние на жизнь, здоровье и развитие ребенка. Биологическое поведение опухоли в неонатальном периоде и в течение первого года жизни крайне вариабельно, также как и ее влияние на функции органов и систем организма [3]. Например, биологическое поведение нейробластомы (НБ) у детей первого года жизни отличается благоприятным характером, зачастую проявляющимся феноменами спонтанной регрессии или «дозреванием» [4]. Вместе с тем наличие самого объемного образования в брюшинном пространстве или чаще метастатического процесса с поражением печени, приводящего к очаговому или диффузному ее поражению и гепатомегалии, может сопровождаться абдоминальным синдромом сдавления, который даже при благоприятном биологическом характере опухоли может стать причиной фатального исхода заболевания [4]. С другой стороны, многие доброкачественные новообразования встречаются наиболее часто в рамках генетических заболеваний и синдромов, негативно влияющих на жизнь и здоровье ребенка в целом [5]. Например, рабдомиома сердца более чем в половине случаев диагностируется у пациентов, страдающих туберозным склерозом [6]. Знание характера течения различных новообразований, их связь с врожденными пороками развития (ВПР) и генетически обусловленными заболеваниями дают врачу возможность правильно оценить риск для жизни и здоровья пациента и позволяют принять своевременные меры для оказания помощи младенцу [3]. Среди новообразований у плода и новорожденных описаны опухоли с неопределенным или промежуточным биологическим поведением, в частности, мезобластная нефрома [7].

Говоря о локализации опухолевых процессов, необходимо отметить, что они могут находиться в любых органах и тканях плода, например, в веществе головного мозга, мягких тканях, области головы и шеи, туловища с характерной органной или внеорганной принадлежностью, конечностях и в коже [1, 2, 5]. Пренатально

крайне трудно дифференцировать ВПР с любыми типами новообразований, в связи с чем анализ опухолей различной принадлежности у плода и новорожденного представлен в сравнении с теми или иными ВПР.

Историческая справка. Одной из первых больших публикаций, описывающих опухоли, обнаруженные в пренатальном периоде, была статья P. Werb и соавт., опубликованная в 1992 г. [8], где описана серия из 17 417 вскрытий новорожденных, которые умерли в течение первых дней жизни, с 1939 по 1989 г. Авторами было выявлено 46 случаев врожденных опухолей, в т.ч. у 24 пациентов обнаружена тератома, у 8 – сосудистые опухоли, у 6 – НБ, у 3 – рабдомиома, у 2 – мезобластная нефрома и по одному случаю аденомы щитовидной железы, печеночной аденомы и медуллобластомы мозжечка [8].

Kamil и соавт. в 2008 г. описали 42 575 беременных женщин, которые обследовались акушерами-гинекологами в США в течение 12 лет [5]. Всего было обнаружено 4895 случаев мальформации, у 84 плодов выявлена опухоль. У большинства пациентов мальформации и опухоли были диагностированы во II и III триместрах беременности. Наиболее частой локализацией опухолей было сердце (20/84; 23,8%), несколько реже опухоли обнаруживали в области головы и шеи (19/84; 22%), брюшной полости (16/84; 19%). В 10,7% случаев опухоль наблюдалась в крестцово-копчиковой области, в 10,7% она поражала конечности, в 9,5% наблюдений опухоль находилась в грудной полости и в 3,6% – в структурах ЦНС. С точки зрения гистологической характеристики опухолей, наиболее часто наблюдались доброкачественные новообразования, из них в 25% случаев общего числа опухолей это были лимфангиомы, в 22,6% – рабдомиомы, в 16,6% – тератомы и в 14,2% – гемангиомы, что составило более 2/3 пренатально диагностированных новообразований. В 10,8% наблюдений были диагностированы кистозные образования и в 10,8% – другие виды опухолей [5].

В других литературных обзорах чаще всего встречались пренатально выявленные тератомы и лимфангиомы [1, 9]. Наиболее частой злокачественной опухолью, которая может быть обнаружена пренатально, является НБ [2]. Как правило, большинство образований выявляются врачами акушерами-гинекологами во II и III триместрах беременности при проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ).

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при обследовании плода является более точным методом, ее использование позволяет конкретнее определить объем опухоли и/или осложнения, вызванные опухолью [10, 11].

Характеристика опухолей в зависимости от локализации

Опухоли органов грудной полости. В грудной клетке могут быть верифицированы различные новообразования в зависимости от локализации и злокачественности. Кроме этого, опухоли распределяются на органоспецифичные (рабдомиома сердца, инфантильная опухоль легкого и плевропульмональная бластома – ППБ) и органонеспецифичные, к которым относятся опухоли различного гистологического строения. Они характеризуются внеорганный принадлежностью, поражение обычно связано с нейрогенными, герминогенно-клеточными опухолями, в крайне редких случаях с саркомами мягких тканей, располагаются они в конкретном отделе средостения (переднее/среднее/заднее). Лимфангиома и тератома являются наиболее распространенными опухолями органов грудной полости [2].

Легкие – это орган, в котором могут выявляться как ВПР, так и новообразования в пренатальном периоде, которые могут быть представлены кистой или солидным новообразованием [12, 13].

Дифференциальная диагностика новообразований грудной полости проводится с бронхолегочной мальформацией, врожденной кистозно-аденоматозной мальформацией легкого (КАМЛ) (синонимы: врожденная гипоплазия и дисплазия легкого) и экстралобарной секвестрацией легких, что составляет более 85% бронхолегочных мальформаций [2], и иными ВПР [14, 15].

Наиболее часто встречающимся ВПР, при котором затруднена дифференциальная диагностика, является экстралобарная легочная секвестрация, которая чаще бывает поддиафрагмальной и располагается в супраренальной области (в 90% случаев обнаруживается в брюшной полости слева) [16].

Органоспецифичные опухоли грудной полости. Опухоли сердца представляют собой одну из наиболее часто встречающихся групп опухолей плода, в основном они обнаруживаются во II триместре беременности. Самой распространенной из них является рабдомиома. Размеры опухоли могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Опухоли могут расти внутриутробно, но могут и не изменяться в размерах. Дифференциальный диагноз проводится между фибромой сердца и интраперикардальной тератомой. В зависимости от локализации и размера опухоли у плода могут возникать такие осложнения, как тахикардия, водянка и сердечная недостаточность. Рабдомиома сердца наиболее часто встречается при туберозном

склерозе, что ухудшает прогноз заболевания. Поэтому необходимо проводить МРТ ЦНС плода с целью выявления гамартумы или кист [6].

Фетальная интерстициальная опухоль легких (fetal lung interstitial tumor, FLIT) – это лобарная опухоль легких, наиболее часто встречающаяся в пренатальном периоде или в течение первых 3 месяцев жизни ребенка [17]. FLIT, ранее описанная как «незрелая мезенхимальная интерстициальная опухоль легкого», представляет собой сложную дилемму как с диагностической, так и с гистологической точек зрения [18]. FLIT проявляется как солидная масса с четкими границами, в отличие от кистозных характеристик при врожденной КАМЛ, бронхиальной атрезии, лобарной секвестрации легких и ППБ [17, 19].

ППБ является крайне редкой злокачественной опухолью легких у детей, которая, как считается, возникает из плевропульмональных зародышевых клеток [20]. Выделяют 3 типа ППБ. Если ППБ I типа являются исключительно кистозными, а ППБ III типа – преимущественно солидными, то ППБ II типа имеют как солидную, так и кистозную структуру. Важно отметить, что ППБ I типа имеет свойство к прогрессированию в более агрессивные типы заболевания. Учитывая трудности или неспособность дифференцировать ППБ от других злокачественных новообразований (ЗНО) или ВПР у младенцев на основании данных УЗИ в пренатальном периоде, ППБ должна быть включена в дифференциальный диагноз при обнаружении кистозного поражения легких у плода и новорожденного. Ранняя диагностика и полная резекция опухоли имеют решающее значение для исходов этого потенциально смертельного заболевания.

Внеорганные опухоли грудной полости. Лимфангиомы развиваются в переднем средостении, вокруг или внутри тимуса. Как правило, лимфангиома у плода обнаруживается во II триместре беременности. По данным УЗИ, опухоль представляет собой кистозную массу, чаще всего уже больших размеров при установлении диагноза. Рост опухоли может быть как быстрым, так и медленным: она может расти как внутриутробно, так и после рождения, распространяясь до стенки грудной клетки, в надгрудинную область или заглочное пространство. После выявления опухоли необходимо тщательно следить за ее размерами. Одним из тяжелых проявлений лимфангиомы является сдавление средостения, что может привести к водянке плода, многоводию, а также к внутриутробной смерти [21].

Тератома является основным заболеванием, с которым проводится дифференциальный диагноз лимфангиомы. Медиастинальная тератома составляет всего 5% тератом всех локализаций [2]. Опухоль обычно больших размеров и состоит из кистозного и солидного компонентов, может содержать как кальцинаты, так и зоны кровоизлияний. Хотя тератома является в большинстве случаев доброкачественной опухолью, ее уда-

ление необходимо провести как можно раньше после рождения, чтобы не произошла малигнизация. Также тератома может развиваться в полости перикарда. Ключом к постановке верного диагноза может стать наличие перикардиальной жидкости. Дифференциальный диагноз тератомы с солидным компонентом проводят с бронхолегочной мальформацией, а тератомы с кистозным компонентом – с бронхолегочной кистой, кистой перикарда и врожденной КАМЛ [22, 23].

НБ может встречаться в заднем средостении и проявляться как солидная или кистозно-солидная опухоль [24]. Опухоли в заднем средостении с кистозным компонентом наиболее часто являются ВПР, такими как удвоение пищевода или нейроэнтэральная киста. Наиболее часто они ассоциируются с нарушениями сегментации позвонков. Данные опухоли могут распространяться как ниже, так и выше диафрагмы [25].

Опухоли брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Наиболее часто в брюшной полости пренатально обнаруживаются кистозные опухоли, в то время как солидные опухоли выявляются крайне редко [2]. При обнаружении у плода опухоли в брюшной полости необходимо четко определить ее локализацию, размеры и объем и проводить дифференциальную диагностику со всеми возможными опухолями и ВПР. Одним из способов дифференциальной диагностики является четкое определение локализации опухоли – брюшная полость или забрюшинное пространство. Однако это может быть крайне затруднительно ввиду большого объема опухоли.

Опухоли брюшной полости. Новообразования печени представляют собой разнообразную группу новообразований, которая включает как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. Гемангиома печени является наиболее распространенным доброкачественным сосудистым новообразованием печени [2]. Она характеризуется быстрой пролиферацией одного или нескольких узлов. Эти узлы проявляются как гетерогенные или гипо-, или гиперэхогенные включения по сравнению с нормальной тканью печени. Быстрая пролиферация и рост опухоли могут приводить к водянке плода и сердечной недостаточности после родов. В связи с повышенным кровотоком расширяется брюшная аорта [1, 5].

Печеночная мезенхимальная гамартома является 2-й по частоте встречаемости доброкачественной опухолью печени [26]. Она состоит из гепатоцитов, желчных структур и волокнистой соединительной ткани, представляя собой солидную или кистозно-солидную многокамерную опухоль. Может быть ассоциирована с синдромом Беквита–Видемана [26, 27].

Гепатобластома является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью печени плода и новорожденных. В большинстве случаев она представляет собой большой эхоген-

ный, солидный узел в печени. С гепатобластомой ассоциированы ВПР и генетические синдромы (аденоматозный полипоз кишечника, синдром Беквита–Видемана и др.) [27, 28].

Также встречаются метастазы НБ в печень. Они могут проявляться как единичными, так и множественными гипоэхогенными включениями [29].

При обнаружении у плода кистозной опухоли печени дифференциальный диагноз необходимо проводить с кистой печени, билиарной кистой и кистой желчного протока [27, 28].

Довольно часто при проведении планового УЗИ в пренатальном периоде обнаруживаются большие кистозные опухоли. У девочек – это киста яичника и энтерогенная киста. Киста яичника хоть и является кистозным образованием, но может проявляться как экзогенная опухоль вследствие кровоизлияния или перекрута. Визуализация мелких фолликулов на периферии кисты помогает установить диагноз. Эволюция кисты может быть разнообразной: инволюция, перекрут или разрыв. Энтерогенные кисты могут также проявляться в виде кистозной высокоэхогенной массы. Большинство из них располагается рядом с отделами желудочно-кишечного тракта. Дифференциальный диагноз проводят с кистой брыжейки, кистой урахуса, кистой желчного протока, билиарной кистой, кистой селезенки, кистозной лимфангиомой, мекониевой псевдокистой, дивертикулом Меккеля и кистой Вольфова протока. Следует отметить, что простые кисты могут развиваться и в любом другом органе. К дифференциальному диагнозу также относится непроходимость кишечника и ее осложнения, такие как мекониевый перитонит, псевдокиста. В этом случае очень полезно выполнить эмбриональную МРТ, которая показывает особенности, характерные для кисты, и связь с пищеварительным трактом. При обнаружении большой массы, разделенной перегородками, следует проводить дифференциальный диагноз с кистозной формой лимфангиомы [2, 30–32].

Кистозное удвоение желудка, часто возникающее в области большой кривизны органа, антрального и пилорического отделов желудка, может выглядеть как супраренальные массы [30, 32].

Опухоли забрюшинного пространства. НБ является наиболее распространенной злокачественной опухолью забрюшинного пространства, которая встречается в пренатальном периоде [3].

Внеадпочечниковые процессы, которые могут восприниматься как НБ, включают в себя пороки развития почек (например, удвоение с диспластическим верхним полюсом почки), интраабдоминальную бронхолегочную мальформацию из передней кишки, бронхолегочную кисту, экстралобарную секвестрацию, врожденную КАМЛ и энтерогенную кисту брюшной полости. В таких случаях, кроме УЗИ-признаков

новообразования (например, питающий сосуд экстралобарной секвестрации), должен визуализироваться нормальный надпочечник, отдельно от образования [33].

Надпочечники являются наиболее распространенной локализацией НБ. Большинство случаев НБ, диагностированных в антенатальный период, имеют благоприятный прогноз для жизни ребенка [2]. Тем не менее при обнаружении опухоли в антенатальный период задача, стоящая перед врачом, заключается в том, чтобы отличить НБ от других потенциально возможных заболеваний.

НБ у плода обнаруживается, как правило, в III триместре, но может быть выявлена и ранее – уже во II триместре. Она представляет собой как солидную, так и кистозную опухоль, но встречается и кистозно-солидная структура НБ. Поэтому любую опухоль надпочечников, обнаруженную антенатально, следует рассматривать как возможную врожденную НБ у плода, пока не будет доказано обратное [5]. Объемные образования в области надпочечников встречаются с частотой 1,9 на 1000 новорожденных, при этом верифицированные НБ составляют не более 0,058 случаев на 1000 младенцев [34]. Врожденные формы НБ, по данным S. Acharya и соавт., в 44% случаев носят кистозный характер [35]. Супраренальные кистозные образования, обусловленные врожденной НБ, в процессе внутриутробного развития в большинстве случаев не достигают больших размеров и не оказывают влияния на состояние здоровья матери и плода во время беременности [35]. Антенатальная врожденная НБ, как правило, не нарушает естественного течения родов и раннего неонатального периода [36].

Метастазы при НБ плода встречаются редко, но могут быть обнаружены в печени, как единственный опухолевый узел или как ее диффузная инфильтрация [29].

Спонтанная регрессия НБ может произойти как внутриутробно, так и после рождения [1, 5].

Другими состояниями, при которых будет проводиться дифференциальная диагностика НБ, являются гиперплазия надпочечников, возникающая вторично в 90% случаев из-за дефекта фермента 21-гидроксилазы, приводящего к нарушению синтеза кортизола и альдостерона [16], и кровоизлияние в надпочечник, которое может быть как односторонним, так и двусторонним [5]. Чаще всего (в 3–4 раза) кровоизлияние в надпочечники происходит в правом надпочечнике. Кроме того, могут встречаться диспластическая (геморрагическая) киста надпочечников, которая также бывает билатеральной, а также псевдоопухолевое увеличение надпочечников, наблюдающееся при врожденной гиперплазии надпочечников, лимфангиоме и карциноме надпочечника. Дифференциальная диагностика может быть основана на УЗИ-характеристиках опухоли (см. таблицу) [37–39].

Лимфангиома и тератома могут развиваться в любой области брюшинного пространства. Такие опухоли обнаруживаются при проведении планового пренатального УЗИ, на котором визуализируются опухоль и ее структура [40].

Новообразования почек. Пренатально выявленные опухоли почек встречаются редко и составляют менее 10 % всех опухолей у новорожденных [2]. Врожденная мезобластная нефрома является наиболее распространенной опухолью почек плода и новорожденных [41]. На сегодняшний день в литературе описано не менее 20 случа-

Таблица

Дифференциальная диагностика при подозрении на односторонние или двусторонние пороки надпочечника у плода (адаптировано из [2])

Диагноз	Триместр беременности	УЗИ-характеристика			Регресс	Расположение	Сопутствующие данные
		солидная	кистозная	смешанная			
НБ	III	+	+	+	Возможен	Одностороннее	Метастазы в печень
Кровоизлияние в надпочечник	II/III	–	+	+	Всегда	Одно-/двустороннее	Тромбоз почечных вен
Диспластическая киста	II/III	–	+	+	Нет	Двустороннее	Органомегалия, синдром Беквитта–Видемана
Гиперплазия надпочечников	II	+	–	–	После терапии глюкокортикоидными	Двустороннее	Наружные половые органы промежуточного типа
Лимфангиома	III	–	+	+	Нет	Одностороннее	–
Карцинома надпочечника	III	+			Нет	Одно-/двустороннее	Органомегалия, синдром Беквитта–Видемана
Экстралобарная секвестрация	II/III	+	–	+	Всегда	Одностороннее (слева)	Питающий сосуд при доплерографии

ев пренатально выявленной мезобластной нефромы [7, 42–44]. Большинство случаев диагностируется в III триместре беременности. Врожденная мезобластная нефрома проявляется в виде большой солидной опухоли, не имеющей четко отграниченной капсулы, с инфильтрирующим ростом [45]. Кистозные компоненты и наличие кальцинатов встречаются редко. Внутриутробно могут развиваться многоводие и водянка плода, что приводит к преждевременным родам, а впоследствии и к артериальной гипертензии у новорожденного. Артериальная гипертензия купируется самостоятельно после удаления опухоли [41]. Многоводие является частым признаком опухолей почек у плода. Причинами его развития считают снижение желудочно-кишечного поглощения из-за компрессии опухолью, увеличение перфузии почек, которое, в свою очередь, приводит к увеличению продукции мочи или полиурии вследствие гиперкальциемии [45]. Клетки врожденной мезобластной нефромы не имеют выраженных цитогенетических аномалий, однако в ряде исследований [46] было показано, что они склонны к трисомии (например, хромосомы 11). Кроме того, в этой же публикации говорится о наличии транслокации t (12;21), ассоциированной с геном *ETV6-NTRK3* [46].

Наличие у плода солидной опухоли с четко отграниченной капсулой больше указывает на диагноз опухоль Вильмса [42, 47]. При обнаружении новообразования почки у плода следует рассматривать и ВПР, такие как увеличение (расширение) почек плода или нефромегалия, которые ассоциируются с генетическими синдромами (например, синдром Беквита–Видемана), тромбоз почечных вен или нефромегалия, которая ассоциируется с наследственной кистозной болезнью почек. В случае выявления генетического синдрома у плода сопутствующие ему симптомы будут способствовать установлению диагноза [48].

Тератома крестцово-копчиковой области является наиболее распространенным врожденным новообразованием, которое встречается у 1/40 000 живорожденных детей [2]. Частота перинатальной заболеваемости и смертности от тератом крестцово-копчиковой области высока вследствие жизнеугрожающих симптомов опухоли, таких как сердечная недостаточность плода, преждевременные роды, анемии, дистонция или разрыв опухоли [2, 5, 49].

Опухоли других локализаций и иного гистологического строения

Новообразования конечностей. ВПР и новообразования конечностей новорожденных встречаются с частотой 1:1600 в год [50]. Зачастую новообразования конечностей принимаются за аномалии их развития, что обуславливает позднюю диагностику данных состояний [50–54]. Среди них чаще всего выделяют сосудистые новообразования, саркомы и фибросаркомы [50, 55].

Лимфангиома является доброкачественной опухолью лимфатических сосудов, которая

состоит из множества дилатированных кист различного размера, которые выстилаются эндотелиальными клетками. В литературе редко встречаются описания пренатально диагностированных лимфангиом конечностей [56]. Почти в 75% случаев лимфангиомы наблюдаются в области головы и шеи (кистозные гигромы), в 20% наблюдений лимфангиомы встречаются в мышечных областях, в 2% – в органах брюшной полости, в 2% – в конечностях и костях, в 1% – в средостении [57, 58]. На сегодняшний день в мировой литературе описаны всего несколько случаев лимфангиом, поражающих конечности, обнаруженных в пренатальном периоде при помощи УЗИ [57]. Дифференциальный диагноз фетальных лимфангиом проводят с гемангиомами, гемангиолимфангиомами и наследственными синдромами, такими как синдром Клиппеля–Тренона и синдром Протея [59, 60]. При проведении дифференциальной диагностики используют ультразвуковую доплерографию, при которой хорошо виден кровоток. Поражение конечностей может быть подтверждено данными МРТ. По данным МРТ плода, хорошо видна степень и характер поражения конечностей, что также позволяет исключить метастатическое их поражение [57]. Общий прогноз фетальных лимфангиом, диагностированных в антенатальном периоде, неудовлетворительный, смертность составляет 50–100% [57].

Необходимо как можно чаще проводить УЗИ плода с целью контроля опухолевого роста, так как он может повлиять на способ родоразрешения и дальнейшую тактику ведения новорожденного.

Саркома мягких тканей. Инфантильная фибросаркома. Опухоли мягких тканей составляют примерно 25% всех врожденных опухолей и в большинстве случаев являются доброкачественными. В 1/3 случаев они могут быть злокачественными, включая инфантильную фибросаркому [55]. Это наиболее распространенная нерабдомиосаркомная опухоль мягких тканей у детей младше 1 года жизни. В 40% случаев инфантильная фибросаркома наблюдается у детей до 3 месяцев жизни, сюда же включены врожденные случаи инфантильной фибросаркомы, обнаруженные в пренатальном периоде [61]. По своему гистологическому строению данная опухоль схожа со взрослым типом, но клинически она отличается, редко метастазирует и имеет более благоприятный прогноз [62]. Клиническое поведение инфантильной фибросаркомы разнообразное – от стремительного роста опухоли с метастатическим распространением (1–13%) до медленного роста и спонтанной регрессии [63, 64]. В большинстве случаев инфантильной фибросаркомы определяются специфические хромосомные транслокации t (12;15) (p13;q26), что приводит к онкогенетической активации рецепторов гена тирозинкиназы *NTRK3*. Определение наличия транслокации t (12;15) и слияния транскрипта *ETV6-NTRK3* с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транс-

криптазой (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RTPCR) может быть полезным при трудностях гистологической верификации инфантильной фибросаркомы. Кроме того, определение наличия гена *ETV6-NTRK3* служит важным инструментом при дифференциальной диагностике инфантильного типа фибросаркомы от ее взрослого типа, так как наличие гена *ETV6-NTRK3* не было описано при фибросаркоме взрослого типа [65]. Инфантильная фибросаркома трудно диагностируется в пренатальном периоде, что может привести к осложнениям при беременности и родах [66]. Дифференциальный диагноз инфантильной фибросаркомы включает доброкачественные новообразования, такие как сосудистые опухоли, миофиброматоз, нейрофиброматоз, лейомиома, инфантильный фиброматоз и узловый фасциит, и ЗНО, такие как эмбриональная рабдомиосаркома, лейомиосаркома или метастазы НБ [55, 67, 68]. УЗИ-признаки солидных опухолей идентичны [63].

По данным мировой литературы, прогноз при инфантильной фибросаркоме благоприятный, с полной ремиссией у 80% пациентов, а 5-летняя выживаемость после лечения составляет 90% [67]. Так как инфантильная фибросаркома является химиочувствительной опухолью, на 1-м этапе лечения назначают химиотерапию, чтобы сократить ее размер и выполнить полную резекцию [55, 68].

Новообразования кожных покровов.

Врожденные меланоцитарные невусы встречаются у новорожденных в 1–2% случаев [69]. При врожденном меланоцитарном невусе более 20 см в диаметре возможен риск развития ЗНО в возрасте от 2 до 42 лет и меланомы в возрасте от 6 до 14 лет [69, 70]. И клиническая картина, и гистологическая интерпретация атипичной пролиферации при врожденных меланоцитарных невусах составляют серьезную проблему как для дерматологов, так и для патологов [69].

Врожденная злокачественная меланома является редким ЗНО. В мировой литературе были описаны 20 случаев врожденной злокачественной меланомы, начиная с 1925 г. [71], 12 пациентов были лицами мужского пола, 4 – женского пола (в 4 наблюдениях пол не указан). В 4 случаях диагностирована трансплацентарная метастатическая меланома, в 9 – меланома-ассоциированный гигантский врожденный меланоцитарный невус и в 7 – меланома *de novo* [71].

Истинную частоту встречаемости врожденной злокачественной меланомы трудно оценить из-за небольшого числа описанных случаев и проблем, связанных с диагностикой, и вполне вероятно, что некоторые из случаев, описанных как «врожденная меланома», были неправильно диагностированы и представляли собой гигантский врожденный меланоцитарный невус [71].

Weber и соавт. в 1930 г. [72] и Holland в 1949 г. [73] описали случаи врожденной злокачественной меланомы, которая возникла у плода от матери со злокачественной меланомой, кото-

рая метастазировала в плод через плаценту, что является крайне редкой ситуацией. По данным зарубежных авторов, она встречается в 25% наблюдений [74–76]. Конечно, в таких случаях диагноз устанавливается относительно легко: 9 случаев неонатальных меланом развились на фоне гигантского врожденного меланоцитарного невуса или на фоне ранее существовавшего невуса; у 4 пациентов описаны случаи метастазирования или локального процесса, 3 из них впоследствии умерли [77].

Дифференциальный диагноз проводят с себорейным кератозом, пигментной базальноклеточной карциномой, гемангиомой, голубым невусом, атипичным невусом и доброкачественным невусом [71]. При дифференциальной диагностике очень полезным методом диагностики является дермоскопия.

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев является редкой пигментной опухолью с промежуточной степенью злокачественности [78]. С момента первого описания (1918) в мировой литературе описаны примерно 480 случаев меланотической нейроэктодермальной опухоли младенцев. Большинство из них наблюдается в области головы и шеи, локализуясь в основном в области верхней челюсти, манифестирует опухоль в грудном возрасте (первые 6 месяцев жизни) [79]. В настоящее время предпочтительной формой лечения меланотической нейроэктодермальной опухоли младенцев служит ее полная локальная резекция [78].

Пренатальная диагностика меланотической нейроэктодермальной опухоли крайне редка. По данным мировой литературы, известно 6 случаев врожденной меланотической нейроэктодермальной опухоли младенцев [78, 80, 81]. Только А. Moreau и соавт. и М. Koob и соавт. сообщали о случаях пренатальной диагностики этой опухоли [78, 80]. В статье А. Moreau и соавт. диагноз плода был установлен в III триместре беременности [78].

Заключение

Пренатально обнаруженные новообразования представляют собой редкую группу заболеваний, для своевременной верификации которых необходимы онкологическая настороженность и знания о дифференциальной диагностике ВПР плода. Необходимо повышать уровень онкологической настороженности среди врачей УЗИ-диагностики, акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров, а также их тесное взаимодействие с врачами-детскими онкологами и гематологами в целях улучшения ранней диагностики, для уменьшения числа запущенных случаев. В отдельных случаях проведение МРТ может помочь в дифференциальной диагностике. Наличие объемного образования у плода может влиять на его внутриутробное развитие, на течение беременности, тактику ведения беременности, сроки и метод родоразрешения. Ведение беременной женщины с выявленным по

данным УЗИ новообразованием у плода – сложная задача для мультидисциплинарной команды специалистов, которая включает врачей-акушеров-гинекологов, неонатологов, детских онкологов, специалистов визуализации, генетиков и др.

Методы диагностики в пренатальном периоде улучшаются, но по-прежнему недостаточно специфичны. Большинство новообразований плода обнаруживается в III триместре беременности. Такие знания, как локализация часто

встречающихся ЗНО у детей, их состав могут помочь врачам-специалистам в дифференциальной диагностике, своевременном консультировании беременной женщины врачом-детским онкологом и раннем направлении матери и ребенка в специализированные медицинские учреждения.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Muftakhova G.M.  0000-0002-8487-1879

Литература

1. Sbragia L, Paek BW, Feldstein VA, Farrell JA, Harrison MR, Albanese CT, Farmer DL. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36 (8): 1244–1247.
2. Avni FE, Massez A, Cassart M. Tumours of the fetal body: a review. *Pediatr. Radiol.* 2009; 39 (11): 1147–1157.
3. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, Doz F. Neonatal cancer. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (13): 609–20.
4. Weitzman S, Grant R. Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin. Perinatol.* 1997; 21 (1): 102–111.
5. Kamil D, Tepelmann J, Berg C, Heep A, Axt-Flidner R, Gembruch U, Geipel A. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31 (3): 296–302.
6. Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, Mastrangelo M, Mosca F. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat. Diagn.* 2004; 24 (4): 241–248.
7. Walter JP, McGahan JP. Mesoblastic nephroma: prenatal sonographic detection. *J. Clin. Ultrasound.* 1985; 13 (9): 686–689.
8. Werb P, Scurry J, Ostör A, Fortune D, Attwood H. Survey of congenital tumors in perinatal necropsies. *Pathology.* 1992; 24 (4): 247–253.
9. Chan KL, Tang MH, Tse HY, Tang RY, Lam HS, Lee CP, Tam PK. Factors affecting outcomes of prenatally-diagnosed tumours. *Prenat. Diagn.* 2002; 22 (5): 437–443.
10. Hill BJ, Joe BN, Qayyum A, Yeh BM, Goldstein R, Coakley FV. Supplemental value of MRI in fetal abdominal disease detected on prenatal sonography: preliminary experience. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2005; 184 (3): 993–998.
11. Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS, Trop I, Estroff J, Wong G. Fetal thoracic abnormalities: MR imaging. *Radiology.* 2003; 228 (2): 379–388.
12. Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132: 1079–103.
13. Langston C. New concepts in pathology of congenital lung malformations. *Semin. Pediatr. Surg.* 2003; 12: 17–37.
14. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179 (4): 884–889.
15. Johnson AM, Hubbard AM. Congenital anomalies of the fetal/neonatal chest. *Semin. Roentgenol.* 2004; 39 (2): 197–214.
16. Maki E, Oh K, Rogers S, Sohaey R. Imaging and differential diagnosis of suprarenal masses in the fetus. *J. Ultrasound. Med.* 2014; 33 (5): 895–904.
17. Dishop MK, McKay EM, Kreiger PA, Priest JR, Williams GM, Langston C, Jarzemowski J, Suchi M, Dehner LP, Hill DA. Fetal lung interstitial tumor (FLIT): A proposed newly recognized lung tumor of infancy to be differentiated from cystic pleuropulmonary blastoma and other developmental pulmonary lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34 (12): 1762–1772.
18. Hill DA, Dishop MK, McKay EM. Immature interstitial mesenchymal tumor (IMT): a distinctive new entity of the infant lung. *Mod. Pathol.* 2007; 20: 299–300.
19. Riedinger WF, Vargas SO, Jennings RW, Estroff JA, Barnewolt CE, Lillehei CW, Wilson JM, Colin AA, Reid LM, Kozakewich HP. Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2006; 9 (5): 361–373.
20. Miniati DN, Chintagumpala M, Langston C, Dishop MK, Olutoye OO, Nuchtern JG, Cass DL. Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41 (1): 66–71.
21. Comstock CH, Lee W, Bronsteen RA, Vettraino I, Wechter D. Fetal mediastinal lymphangiomas. *J. Ultrasound. Med.* 2008; 27 (1): 145–148.
22. Wang RM, Shin JC, Ko TM. Prenatal Sonographic Depiction of Fetal Mediastinal Immature Teratoma. *J. Ultrasound. Med.* 2000; 19 (4): 289–292.
23. Bernasconi A, Yoo SJ, Golding F, Langer JC, Jaeggi ET. Etiology and outcome of prenatally detected paracardial cystic lesions: a case series and review of the literature. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2007; 29 (4): 388–394.
24. Rivasi F, Gasser B, Collina G, Massolo F, Philippe E. Congenital fetal neuroblastoma. *Ann. Pathol.* 2001; 21 (1): 76–80.
25. Markert DJ, Grumbach K, Haney PJ. Thoracoabdominal duplication cyst: prenatal and postnatal imaging. *J. Ultrasound. Med.* 1996; 15 (4): 333–336.
26. Heaton TE, Liechty KW. Postnatal management of prenatally diagnosed abdominal masses and anomalies. *Prenat. Diagn.* 2008; 28 (7): 656–666.
27. Hurst J, Firth HV, Chitty LS. Syndromic associations with congenital anomalies of the fetal thorax and abdomen. *Prenat. Diagn.* 2008; 28 (7): 676–684.
28. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (11): 1797–803.
29. Tomà P, Lucigrai G, Marzoti A. Prenatal diagnosis of metastatic adrenal neuroblastoma with US and MRI. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1994; 162 (5): 1183–1184.
30. Hyett J. Intra-abdominal masses: prenatal differential diagnosis and management. *Prenat. Diagn.* 2008; 28 (7): 645–655.
31. Chan KL, Tang MH, Tse HY, Tang RY, Tam PK. Meconium peritonitis: prenatal diagnosis, postnatal management and outcome. *Prenat. Diagn.* 2005; 25 (8): 676–682.
32. Wootton-Gorges SL, Thomas KB, Harned RK, Wu SR, Stein-Wexler R, Strain JD. Giant cystic abdominal masses in children. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35 (12): 1277–1288.
33. Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, Gauthier F, Audry G, Helardot P, Landais P, Michon J, Hartmann O, Nihoul-Fékété C. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer.* 2002; 94 (9): 2474–2480.
34. Yao W, Li K, Xiao X, Zheng S, Chen L. Neonatal suprarenal mass: differential diagnosis and treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139 (2): 281–286.
35. Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, Slim M. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer.* 1997; 80 (2): 304–310.
36. Феоктистова Е.В., Ускова Н.Г., Варфоломеева С.П., Терещенко Г.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Талынов С.П., Грачев Н.С. Дифференциальная диагностика кистозной формы нейробластомы и кровоизлияния в надпочечник у детей первых месяцев жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 62–68.
37. Izbizky G, Elias D, Gallo A, Farias P, Sod R. Prenatal diagnosis of fetal bilateral adrenal carcinoma. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2005; 26 (6): 669–671.
38. Cassart M, Massez A, Donner C, Heinrichs C, Avni F. Sonographic diagnosis of fetal adrenal hyperplasia: utility for prenatal corticotherapy. *Prenat. Diagn.* 2005; 25 (1): 1060–1061.

39. Lau KK, Fernandez Y, Garcia E, Kwan WY, Albrecht L, Stein-Wexler R. Bilateral renal venous thrombosis and adrenal hemorrhage: sequential prenatal US with postnatal recovery. *Pediatr. Radiol.* 2007; 37 (9): 912–915.
40. Federici S, Ceccarelli PL, Ferrari ML. Fetus in fetu: report of 3 cases and review of the literature. *Pediatr. Surg. Int.* 1991; 6: 60–65.
41. Leclair MD, El-Ghoneimi A, Audry G, Ravasse P, Moscovic J, Helouy Y. French Pediatric Urology Study Group. The outcome of prenatally diagnosed renal tumors. *J. Urol.* 2005; 173 (1): 186–189.
42. Schild RL, Plath H, Hofstaetter C, Hansmann M. Diagnosis of a fetal mesoblastic nephroma by 3D-ultrasound. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2000; 15 (6): 533–536.
43. Bolande RP, Brough AJ, Izant R Jr. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics.* 1967; 40 (2): 272–278.
44. Shibahara H, Mitsuo M, Fujimoto K, Muranaka J, Sawai H, Bessho T, Shigeta M, Koyama K. Prenatal sonographic diagnosis of a fetal renal mesoblastic nephroma occurring after transfer of a cryopreserved embryo. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (5): 1324–1327.
45. Suresh I, Suresh S, Arumugam R, Govindarajan M, Reddy MP, Sulochana NV. Antenatal diagnosis of Wilms tumor. *J. Ultrasound. Med.* 1997; 16 (1): 69–72.
46. Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, Beckwith JB, Grundy PE, Sorensen PH. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res.* 1998; 58 (22): 5046–5048.
47. Howell CG, Othersen HB, Kiviat NE, Norkool P, Beckwith JB, D'Angio GJ. Therapy and outcome in 51 children with mesoblastic nephroma: a report of the National Wilms' Tumor Study. *J. Pediatr. Surg.* 1982; 17 (6): 826–831.
48. Ambrosino MM, Hernanz-Schulman M, Horii SC, Raghavendra BN, Genieser NB. Prenatal diagnosis of nephroblastomatosis in two siblings. *J. Ultrasound. Med.* 1990; 9 (1): 49–51.
49. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39 (3): 430–438.
50. Dicke JM, Piper SL, Goldfarb CA. The utility of ultrasound for the detection of fetal limb abnormalities—a 20-year single-center experience. *Prenat. Diagn.* 2015; 35 (4): 348–353.
51. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, Stoll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rösch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor MC, Mosquera C, Gatt M, Barisic I. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2005; 25 (1): 6–11.
52. Kevern L, Warwick D, Wellesley D, Senbaga R, Clarke NM. Prenatal ultrasound: detection and diagnosis of limb abnormalities. *J. Pediatr. Orthop.* 2003; 23 (2): 251–253.
53. Pajkrt E, Cicero S, Griffin DR, van Maarle MC, Chitty LS. Fetal forearm anomalies: prenatal diagnosis, associations and management strategy. *Prenat. Diagn.* 2012; 32 (11): 1084–1093.
54. Kennelly MM, Moran P. A clinical algorithm of prenatal diagnosis of Radial Ray Defects with two and three dimensional ultrasound. *Prenat. Diagn.* 2007; 27 (8): 730–737.
55. Dumont C, Monforte M, Flandrin A, Couture A, Tichit R, Boulot P. Prenatal management of congenital infantile fibrosarcoma: unexpected outcome. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2011; 37 (6): 733–735.
56. Schild RL, Orhan Y, Meyberg H, Braunschweig T, Knöpfle G, Gembruch U. Three-dimensional ultrasound of a massive fetal lymphangioma involving the lower extremity. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2003; 22 (5): 547–549.
57. KS SK, Hoblidar S, R RK, Desai RM, Yelamali NA. Lymphangioma involving the foetal lower limb, a rare condition diagnosed on prenatal ultrasound. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8 (7): OD10-1.
58. Ozkur A, Kervancioglu S, Kervancioglu R, Dikensoy E, Inaloz HS, Siriki A. Prenatal sonographic diagnosis of an extensive fetal axillary hemangiolymphangioma. *J. Clin. Ultrasound.* 2007; 35 (5): 274–276.
59. Goncalves LF, Rojas MV, Vitorello D, Pereira ET, Pereira M, Saab Neto JA. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome presenting as massive lymphangiohemangioma of the thigh: prenatal diagnosis. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2000; 15 (6): 537–541.
60. Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Lapadula C, Longo M, Nappi C. Cavernous lymphangioma of the face and neck: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2005; 26 (3): 300–302.
61. Cecchetto G, Carli M, Alaggio R, Dall'Igna P, Bisogno G, Scarzello G, Zanetti I, Durante G, Inserra A, Siracusa F, Guglielmi M. Italian Cooperative Group. Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian Cooperative Group studies (1979–1995). *J. Surg. Oncol.* 2001; 78 (4): 225–231.
62. Coffin CM, Dehner LP, O'Shea PA. Congenital-infantile fibrosarcoma: a comparison with adult-type fibrosarcoma. In: *Pediatric Soft Tissue Tumors. A Clinical, Pathological and Therapeutic approach.* Lippincott: Baltimore, 1997: 164–170.
63. Madden NP, Spicer RD, Allibone EB, Lewis IJ. Spontaneous regression of neonatal fibrosarcoma. *Br. J. Cancer.* 1992; 18: S72–75.
64. Miura K, Han G, Sano M, Tsutsui Y. Regression of congenital fibrosarcoma to hemangiomatous remnant with histological and genetic findings. *Pathol. Int.* 2002; 52 (9): 612–618.
65. Coulibaly B, Barel E, Soulier M, Bouvier C, Chaumoitre K, D'Ercole C, Liprandi A. Prenatal diagnosis of infantile fibrosarcoma with diffuse metastases. *Prenat. Diagn.* 2008; 28 (8): 773–775.
66. Nonaka D, Sun CC. Congenital fibrosarcoma with metastasis in a fetus. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7 (2): 187–191.
67. Minard-Colin V, Orbach D, Martelli H, Bodemer C, Oberlin O. Soft tissue tumors in neonates. *Arch. Pediatr.* 2009; 16 (7): 1039–1048.
68. Cofer BR, Vescio PJ, Wiener ES. Infantile fibrosarcoma: complete excision is the appropriate treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3 (2): 159–161.
69. Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr. Dermatol.* 1983; 1 (1): 58–68.
70. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics.* 2000; 106 (4): 736–741.
71. Scalvenzi M, Palmisano F, Cacciapuoti S, Migliaro F, Siano M, Staibano S, Tornillo L, Costa C. Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma: a case report and review of the literature of congenital melanoma. *Case Rep. Dermatol. Med.* 2013; 2013: 473635.
72. Weber FP, Schwarz E, Hellenschmied R. Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma from mother to foetus: report of a case. *Br. Med. J.* 1930; 1 (3611): 537–539.
73. Holland E. A case of transplacental metastasis of malignant melanoma from mother to foetus. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1949; 56 (4): 529–536.
74. Altman JF, Lowe L, Redman B, Esper P, Schwartz JL, Johnson TM, Haefner HK. Placental metastasis of maternal melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49 (6): 1150–1154.
75. Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr. Pathol.* 1989; 9 (1): 35–42.
76. Marsh RD, Chu NM. Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174 (5): 1654–1655.
77. Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, Lawrence CM. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch. Dermatol.* 2004; 140 (1): 83–88.
78. Moreau A, Galmiche L, Belhous K, Franchi G, Couloigner V, Nevoux J, Antoine Aymard P, Picard A, Minard-Colin V, Kadlub N. Prenatal diagnosis of a melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI): a case report with a favorable outcome after chemotherapy failure and incomplete resection. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018; 40 (4): 320–324.
79. Derache AF, Rocourt N, Delattre C, Vinchon M, Orbach D, Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques mélanotiques infantiles: état actuel des connaissances [Melanotic neuroectodermal tumors of infancy: Current state of knowledge]. *Bull. Cancer.* 2014; 101 (6): 626–636.
80. Koob M, Fayard C, Pariente D, Adamsbaum C, Franchi-Abella S. Prenatal diagnosis of orbital melanotic neuroectodermal tumor in infancy. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (2): 249–250.
81. Bergman R, Ben-Arush MW, Bar-Shalom R, Gilboa M, Simon E, Hershkovitz D, Sabo E, Maly A, Gerami P, Goldsher D. A deep penetrating facial congenital melanocytic tumor with bone involvement and ipsilateral eyeblindness. *Am. J. Dermatopathol.* 2015; 37 (1): e5–e11.