

МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ ПРОГОНОМА): ОПИСАНИЕ ТРЕХ СЛУЧАЕВ

О.П. Близнюков

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, г. Москва

Ключевые слова: меланотическая нейроэктодермальная опухоль, меланотическая прогонома, морфологическая диагностика, гистогенез

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль (меланотическая прогонома) — редкая эмбриональная нейроэктодермальная опухоль, поражающая верхнюю челюсть и ткани височной ямки у детей в возрасте до двух лет. Опухоль обладает медленным инфильтративным ростом и в половине случаев рецидивирует после удаления в пределах здоровых тканей. Морфологический диагноз меланотической нейроэктодермальной опухоли труден, что связано со сложной структурой опухоли и редкими наблюдениями. Морфологический диагноз требует привлечения специальных методов исследования — иммуноморфологии и молекулярной биологии. Дифференциальный диагноз меланотической нейроэктодермальной опухоли проводят с нейробластомой, меланомой, альвеолярной рабдомиосаркомой и эстезионейробластомой. В работе приведено описание трех собственных наблюдений меланотической нейроэктодермальной опухоли.

Введение

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль (меланотическая прогонома) — редкая эмбриональная опухоль верхней челюсти и связанных с ней анатомических образований, встречающаяся у детей в возрасте до двух лет. Первое описание опухоли сделано немецким патологом Е. Krompacher в 1918 г. [7]. К 2010 г. описано 378 случаев этой опухоли. Наибольший опыт в изучении меланотической нейроэктодермальной опухоли детей раннего возраста имеют специалисты Института патологии вооруженных сил США (Вашингтон) — ими проведен клинко-морфологический анализ 20 наблюдений опухоли [5]. В отечественной литературе в разные годы описано 3 случая меланотической нейроэктодермальной опухоли [1–3]. Не исключено, что опухоль встречается чаще, но ее случаи из-за трудностей морфологической диагностики скрыты под маской других нозологических форм.

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль имеет многокомпонентное строение. В ее структуре одновременно представлены несколько направлений дифференцировки клеток нервного гребешка. Морфологический диагноз меланотической нейроэктодермальной опухоли труден, что связано, с одной стороны, со сложным строением опухоли, с другой — с ее редкостью.

Мы приводим описание трех собственных наблюдений меланотической нейроэктодермальной опухоли детей раннего возраста.

Материалы и методы

Биопсийный материал опухоли (случай 1) был получен в НИИ Детской онкологии РОНЦ РАМН (член-корр. РАМН проф. В.Г. Поляков); материал опухолей, удаленных во время операций (случаи 2 и 3) был получен в НПЦ Медицинской помощи детям с пороками развития головы и шеи КЗ г. Москва (проф. Т.А. Шароев). Ткань опухоли фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы окрашивали в растворе гематоксилина и эозина и пикрофуксина. При иммуногистохимическом исследовании были использованы следующие моноклональные антитела: к цитокератинам (клон AE1/AE3), эпителиальному мембранному антигену ЕМА (клон E29), виментину (клон V9), десмину (клон D33), актинам мышечных клеток (клон HNF35), α -актину гладких мышц (клон 1A4), Н-калдесмону (клон h-CD), миогенину (клон F5D), CD34 (клон QBEnd10) («DAKO», Дания); CD57 (клон TB01), CD68 (клон KP-1), синаптофизину (клон SY38), хромогранину А (клон DAK-A3), CD31 (клон JC70A), поликлональные антитела кролика к белку S100B. Рабочие разведения перечисленных антител подобраны эмпирически. Система визуализации EnVision™ Kits HRP (DAB+) («DAKO», Дания). Использован буферный раствор для высокотемпературного открытия антигенных детерминант в клетках опухоли: 10 мМ цитрат/NaOH, pH 6,0.

Адрес для корреспонденции

Близнюков О.П.
E-mail: blisnukov@mail.ru

Результаты и их обсуждение

Клинические данные

Случай 1. Больной — мальчик в возрасте 8 мес, единственный ребенок в семье от первой беременности. В возрасте четырех месяцев мать обнаружила опухоль левой височной ямки размерами 2×2×2 см. Заключение после гистологического исследования материала биопсии опухоли — фиброзная дисплазия височной кости. В возрасте шести месяцев выполнена резекция опухоли — во время операции обнаружено, что опухоль врастает в надкостницу височной и скуловой костей. Заключение после гистологического исследования материала опухоли, удаленной во время операции, — фиброзная дисплазия височной кости с малигнизацией или, возможно, метастаз нейробластомы. После операции — быстрый рост остаточной опухоли в височной ямке (рис. 1).



Рис. 1. Узел меланотической нейроэктодермальной опухоли в височной ямке; мальчик 8 мес

По данным рентгеновской компьютерной томографии: в левой височной ямке — опухолевый узел неоднородной плотности, с нечеткими границами, размерами 8×6×6 см. Обнаружена деструкция опухоли левой лобной, височной, скуловой и клиновидной костей с деформацией внутреннего и наружного слоя кортикальной пластинки этих костей и периостальными разрастаниями в виде спикул. Опухоль муфтообразно охватывает левую верхнечелюстную артерию и вену. Кожа над опухолевым узлом не изменена. Опухоль смещает левое глазное яблоко медиально и книзу и сдавливает наружный слуховой проход (рис. 1). Метастазы опухоли в регионарных лимфатических узлах и головном мозге не обнаружены. С учетом размеров опухоли и объема поражения костей лицевого скелета и магистральных сосудов ребенок признан неоперабельным. Курсы лучевой терапии СОД 36 Гр, — без клинического эффекта. Смерть ребенка наступила в возрасте 1 года от тромбоза синусов твердой мозговой оболочки и кровоизлияния в головной мозг.

Случай 2. Больной — мальчик в возрасте 1 год 5 мес, единственный ребенок в семье от первой беременности. В возрасте 5 мес обнаружена опухоль подглазничной области; медленный рост опухоли в течение года. Заключение по данным рентгеновской компьютерной томографии — фиброзная дисплазия или гигантоклеточная опухоль верхней челюсти. Заключение после гистологического исследования — в материале биопсии фиброзная ткань. По данным рентгеновской компьютерной томографии: в теле верхней челюсти обнаружен опухолевый узел с нечеткими границами, размерами 4×4×2 см, разрушающий кортикальный слой кости. Опухоль разрушает нижнюю стенку глазницы и распространяется в клыковую ямку (рис. 2). Выполнена резекция верхней челюсти. Период наблюдения за ребенком без рецидива шесть месяцев.



Рис. 2. Верхняя челюсть (распил в сагитальной плоскости на уровне 1 моляра) с узлом меланотической нейроэктодермальной опухоли; мальчик 1,5 года

Случай 3. Больной — мальчик в возрасте 4 мес, второй ребенок в семье от третьей беременности. Болен с рождения. В небном отростке верхней челюсти опухолевый узел 4×4×2 см (рис. 3). Гистологическое исследование опухоли не производилось. Выполнена резекция твердого неба с опухолью в пределах здоровых тканей. Период наблюдения за ребенком без рецидива — 4 мес.

Гистологическое и иммуноморфологическое исследование опухолей

При гистологическом исследовании выявлено, что все три опухоли имеют идентичное строение. Ткань опухолей построена из меланин-содержащих эпителиальных клеток, нейробластов и фибробластов, формирующих фиброзную строму опухоли.

Эпителиальные клетки имеют эозинофильную или светлую (оптически «пустую») цитоплазму, содержащую гранулы меланина и овальные гипохромные ядра с мелкими ядрышками. Эпителиальные клетки выстилают альвеолы и щели, расположенные среди



Рис. 3. Небный отросток верхней челюсти (распил в сагитальной плоскости) с узлом меланотической нейроэктодермальной опухоли; мальчик 4 мес

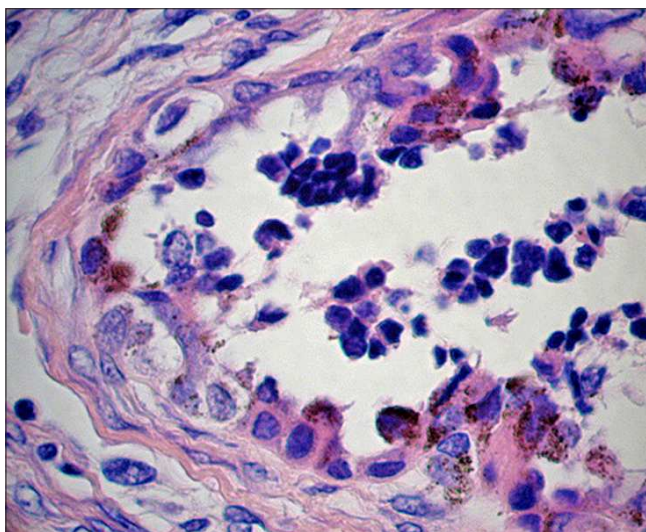


Рис. 4. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль. Окрашивание гематоксилином и эозином ×400. Альвеола, выстланная меланин-содержащими эпителиальными клетками, в просвете альвеолы — скопления нейробластов

фиброзной стромы опухоли (рис. 4), реже — формируют солидные пласты (рис. 5). В эпителиальных клетках обнаружена экспрессия цитокератина 7, виментина и антигенов меланоцитарной дифференцировки — HMB-45, Melan-A (MART-1), MITF-1 и тирозиназы (рис. 6). Морфология меланин-содержащих эпителиальных клеток меланотической нейроэктодермальной опухоли близка к структуре пигментного нейроэпителия сетчатки глаза эмбриона. По этой причине историческое название меланотической нейроэктодермальной опухоли детей раннего возраста — «опухоль зачатка сетчатки».

В просвете альвеол и щелей, которые выстланы меланин-содержащими эпителиальными клетками, находятся скопления нейробластов (рис. 7). Нейробласты отличаются по степени дифференцировки. Большая часть нейробластов — зрелые клетки с биполярными и униполярными отростками. Меньшая часть — это недифференцированные нейробласты, имеющие мелкие гиперхромные («синие») ядра с высокой митотической и апоптотической активнос-

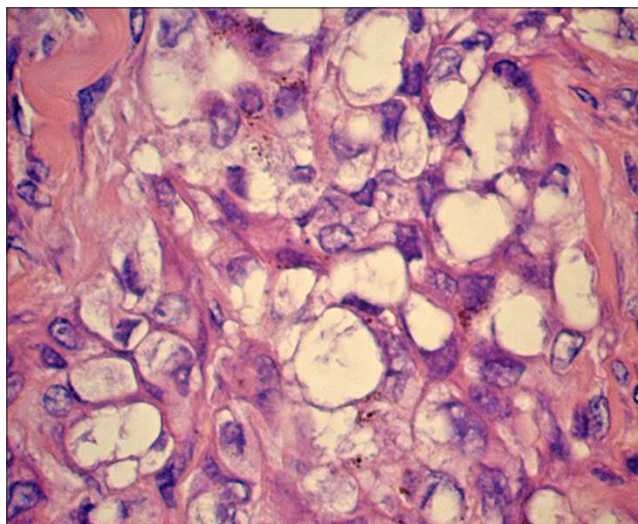


Рис. 5. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль. Окрашивание гематоксилином и эозином ×400. Пласт из эпителиальных клеток со светлой цитоплазмой

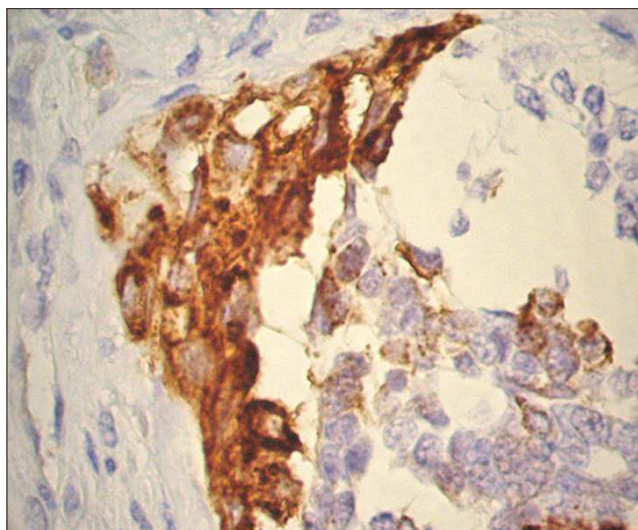


Рис. 6. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль. Экспрессия эпителиальными клетками HMB-45, часть зрелых нейробластов в просвете альвеолы также экспрессируют HMB-45. ×400

тью. Часть ядер недифференцированных нейробластов «раздавлена», цитоплазма и отростки этих клеток не различимы (рис. 7, верх рисунка). Отростки нейробластов формируют тонковолокнистый матрикс опухоли — нейропиль (рис. 7, низ рисунка).

Нейробласты экспрессируют антигены, встречающиеся в клетках нейроэктодермального происхождения, — нейрон-специфическую энolahу, белки нейрофиламентов, CD57, синаптофизин и хромогранин А (рис. 8). Важно отметить, что часть дифференцированных (зрелых) нейробластов экспрессирует антигены меланоцитарной дифференцировки — HMB-45, MITF-1, тирозиназу, но не Melan-A (MART-1).

В опухоли присутствует третий тип клеток, который по своим морфологическим свойствам отлича-

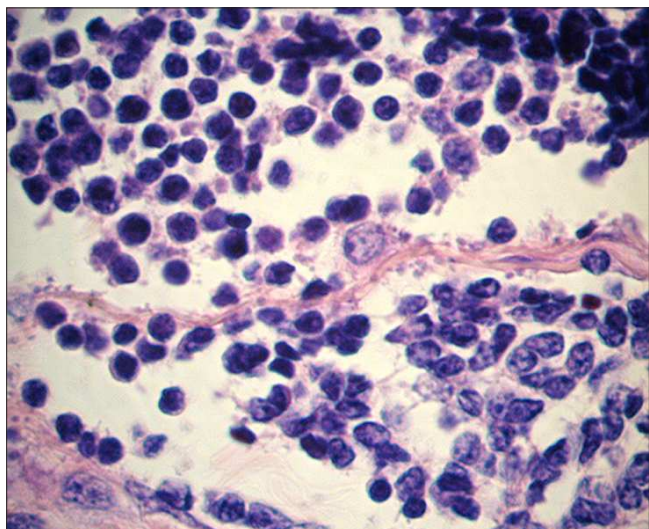


Рис. 7. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль. Окрашивание гематоксилином и эозином $\times 400$. Недифференцированные (верх рисунка) и зрелые нейробласты (низ рисунка) в просвете альвеолы

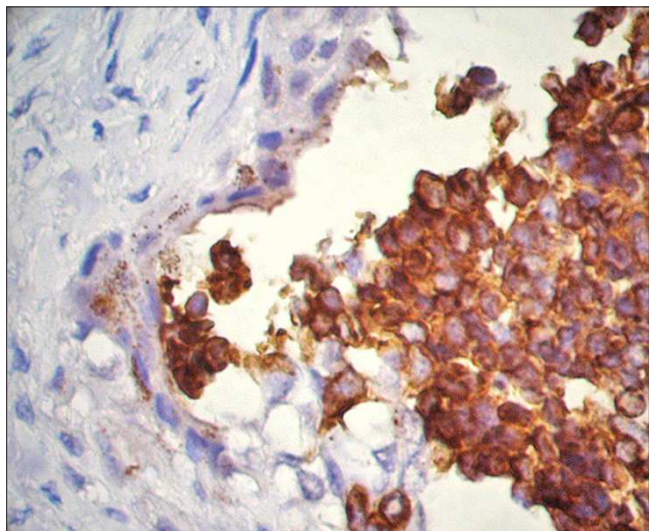


Рис. 8. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль новорожденных. Экспрессия нейробластами опухоли хромогранина А. $\times 400$

ется от меланин-содержащих эпителиальных клеток и нейробластов, — это низкодифференцированный нейроэпителий (рис. 9). Клетки нейроэпителия немногочисленны, они имеют полигональную форму, их размер меньше, чем у меланин-содержащих эпителиальных клеток. Узкий поясик эозинофильной цитоплазмы окружает овальное ядро с мелкодисперсным хроматином. Обычно 2–3 клетки низкодифференцированного нейроэпителия лежат внутри «островка» из нейробластов (рис. 9).

Меланин-содержащие эпителиальные клетки и «островки» нейробластов окружены коллагеновым матриксом, который продуцируют фибробласты и миофибробласты (рис. 4, 5, 7). В опухоли мало кровеносных и лимфатических сосудов. Признаки

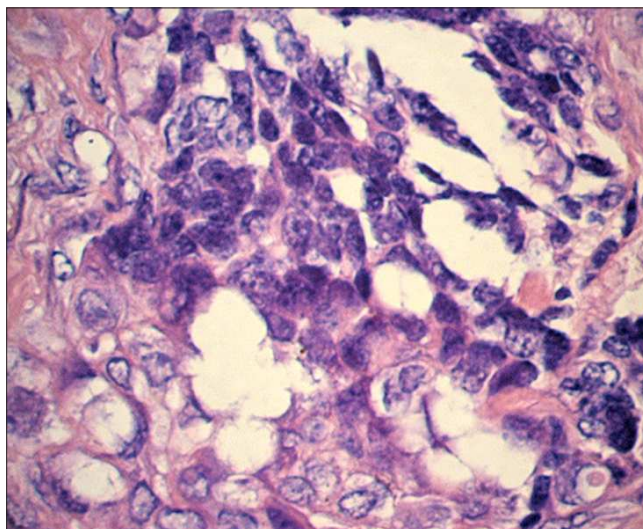


Рис. 9. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль. Окрашивание гематоксилином и эозином $\times 400$. Клетки низкодифференцированного нейроэпителия в центре островка из нейробластов

ангиолимфатической и периневральной инвазии отсутствуют. Собственная капсула опухоли не сформирована — опухоль инфильтрирует и разрушает прилежащую кость или мышечную ткань.

Таким образом, все три опухоли (случаи 1–3) могут быть классифицированы как меланотические нейроэктодермальные опухоли детей раннего возраста, или меланотические прогономы.

Эксперты ВОЗ рассматривают меланотическую нейроэктодермальную опухоль детей раннего возраста как опухоль с промежуточным (неопределенным) потенциалом злокачественности. После иссечения в пределах неизмененных тканей рецидивируют 45–60% опухолей [5, 8]. Метастазы опухоли в лимфатические узлы шеи и головной мозг описаны только в 6,6% случаев [8]. Предсказать клиническое течение опухоли на основе данных гистологического исследования невозможно.

В 70% случаев опухолевый узел располагается в верхней челюсти, с чем связано еще одно историческое название опухоли — меланотическая амелобластома [5, 8]. Реже поражаются височная кость (10%), скуловая кость (10%) и нижняя челюсть (10%). Описаны единичные случаи меланотической нейроэктодермальной опухоли с локализацией узла в придатке яичка, оболочках головного мозга, бедренной кости, коже плеча и средостении [5, 8].

Клиническое течение, прогноз и методы комбинированного лечения меланотической нейроэктодермальной опухоли детей раннего возраста как опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности имеют свои особенности. По этой причине правильная морфологическая диагностика меланотической прогономы является ключевым этапом клинического обследования больного.

Трудности морфологической диагностики меланотической прогономы связаны с многокомпо-

нентной структурой опухоли, которая представлена участками эпителиального, круглоклеточного и веретенчатого строения. При этом в ограниченном материале игольной биопсии опухоль вполне может быть представлена каким-либо одним компонентом. Наш опыт свидетельствует, что распознать меланотическую нейроэктодермальную опухоль при исследовании ограниченного материала эксцизионной биопсии невозможно — необходимо исследование большого количества материала опухоли, полученного во время операции. Дифференциальный диагноз меланотической нейроэктодермальной опухоли проводят с нейробластомой, меланомой, рабдомиосаркомой и эстезионейробластомой.

Сложная морфология меланотической нейроэктодермальной опухоли определяется ее гистогенезом. Это классическая эмбриональная опухоль, которая происходит из клеток нервного гребешка [4].

Нейроэпителий нервного гребешка полипотентен. В онтогенезе клетки нервного гребешка дают начало нейробластам (из которых дифференцируются глиа и нейроны вегетативной нервной системы), симпатобластам мозгового слоя надпочечников, меланобластам кожи, шванновским клеткам периферических нервов, нейроэпителию паутинной оболочки мозга и краниальной «эктомезенхиме», из которой частично формируются мягкие ткани и скелет головы. Опухолевая трансформация клеток нервного гребешка приводит к формированию многокомпонентной эмбриональной опухоли — меланотической нейроэктодермальной опухоли детей раннего возраста. Таким образом, компоненты меланотической нейроэктодермальной опухоли новорожденных — меланобласты, нейробласты и низкодифференцированный нейроэпителий — являются опухолевыми аналогами разных направлений дифференцировки клеток нервного гребешка [4].

Молекулярно-генетические исследования опухоли не обнаружили в ее клетках специфических перестроек генома. В клетках меланотической нейроэктодермальной опухоли не обнаружена транслокация t(11; 22), что исключает ее принадлежность к семейству примитивной периферической нейроэктодермальной опухоли (PNET) и саркомы Юинга [6]. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детей раннего возраста рассматривается как самостоятельная нозологическая форма в группе примитивных нейроэктодермальных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касумова С.Ю., Комаров В.И., Алипченко Л.А. Вопросы нейрохирургии. 1978, № 2, с. 46-49.
2. Стародумов В.В. Стоматология. 1985, № 3, с. 85-86.
3. Шендерева Т.С., Салита Н.В. Арх. патологии. 1989, № 2, с. 70-72.
4. Borello E.D., Gorlin R.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy — a neoplasm of neural crest origin. Cancer. 1966, v. 19, p. 196-206.
5. Kapadia S.B., Frisman D.M., Hitchcock C.L. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Clinicopathological, immunohistochemical and flow cytometric study. Am. J. Surg. Pathol. 1993, v. 17, p. 566-573.
6. Khoddami M., Squire J., Zielenska M. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Pediatr. Dev. Pathol. 1998, v. 4, p. 295-299.
7. Krompecher E. Zur histogenese und morphologie der adamantinome und sonstiger kiefergeschwulste. Beitr. Pathol. Anat. 1918, v. 4, p. 165-197.
8. Pettinato G., Manivel C., d'Amore E.C. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Am. J. Surg. Pathol. 1991, v. 15, p. 233-245.

Статья поступила 02.09.2010 г., принята к печати 28.09.2010 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

MELANOTIC NEUROECTODERMAL TUMOR OF INFANCY (MELANOTIC PROGNOMA): DESCRIPTION OF 3 PATIENTS

Bliznyukov O.P.

Center for Rhoentgenoradiology, Moscow, Russia

Key words: melanotic neuroectodermal tumor of infancy, melanotic prognoma, histopathology

A 4 and 8 month old boys and 1,5 year boy presented with a 6 week history of a skull mass of the anterior fontanelle. The mass was excised, and the histopathologic features were diagnostic for melanotic neuroectodermal tumor of infancy. The tumors consisted of a biphasic cell population in a fibrous stroma. The small, darkly staining cells comprising the first population stained positively for NSE, chromogranin and synaptophysin, showing them to be neuroblasts, and the large epithelioid cells comprising the second cell population stained positively with the antibodies CK7, HMB 45, Melan A and TTF 1, showing them to be melanocytes. Ultrastructural examination confirmed the biphasic nature of the tumor cells, with secretory granules and neurofilaments in the neuroblastic population, and melanosomes in the epithelioid population. It is the identification of the epithelioid cells in the smears which differentiates this tumor from other round cell tumors of infancy and helps in the correct diagnosis. These results add to the evidence supporting the neural crest origin of melanotic neuroectodermal tumor of infancy and confirm its formation from two distinct cell lines.