

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

Нетипичное агрессивное течение пигментированной эпителиоидной меланцитомы у пациента с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С.А. Радыгина¹, И.С. Клецкая², И.О. Костарева³, К.В. Митраков¹, С.Н. Козловская¹, Н.М. Ершов¹, И.П. Шипицына¹, Д.Н. Балашов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Радыгина Светлана Анатольевна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Пигментированная эпителиоидная меланцитомы (ПЭМ) – редкая, недавно описанная опухоль из группы меланокитарных новообразований. Она характеризуется частым распространением в регионарные лимфатические узлы, но в то же время крайне редкими случаями отдаленного метастазирования, индолентным течением и благоприятным прогнозом. В работе представлено описание клинического наблюдения ПЭМ с агрессивным течением и отдаленным метастазированием у пациента с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: пигментированная эпителиоидная меланцитомы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунный надзор

Радыгина С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 166–169.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

Atypical aggressive development of pigmented epithelioid melanocytoma in patient with Fanconi Anemia after hematopoietic stem cell transplantation

S.A. Radygina¹, I.S. Kletskaya², I.O. Kostareva³, K.V. Mitrakov¹, S.N. Kozlovskaya¹, N.M. Ershov¹, I.P. Shipitsina¹, D.N. Balashov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) is an uncommon, recently described melanocytic lesion. There is a high rate of regional metastases, but limited evidence of distant metastases, an indolent clinical course and favorable outcome. The article presents a clinical case of PEM with aggressive behavior and distant metastases in patient with Fanconi Anemia after hematopoietic stem cell transplantation. Parents gave their consent to use information about the child, including fotos, in the article.

Key words: pigmented epithelioid melanocytoma, hematopoietic stem cell transplantation, immune surveillance

Radygina S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 166–169.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:
Svetlana A. Radygina, Hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department №2, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Термин «пигментированная эпителиоидная меланцитомы» (ПЭМ), предложенный в 2004 г. A. Zembowic и соавт. [1], объединяющий меланокитарные опухоли, которые раньше определялись как «animal-type меланомы» и «эпителиоидный голубой невус». Однако морфологические и молекулярные характеристики, а также клиническое течение позволили выделить данный патологический процесс в отдельную группу меланокитарных новообразований.

ПЭМ – редкая опухоль, чаще всего встречающаяся у молодых пациентов, в том числе у детей, но может

возникать в любом возрасте. Наиболее часто ПЭМ локализуется на лице, туловище, конечностях, гениталиях, описаны единичные случаи ее возникновения на конъюнктиве глаза и в головном мозге. ПЭМ может возникать спорадически, может быть ассоциирована с комплексом Carney.

Гистологически ПЭМ состоит из крупных эпителиоидных меланцитов с пигментированной цитоплазмой и везикулярными ядрами, отростчатых дендритных меланцитов и меланофагов. Могут встречаться многоядерные элементы. При иммуногистохимическом

исследовании неопластические клетки экспрессируют MelanA, HMB-45, S100 и SOX10, в части ПЭМ, ассоциированных с комплексом Carney, может наблюдаться утрата экспрессии *PRKAR1A* (мутация данного гена определяется в 62% случаев комплекса Carney).

Генетически ПЭМ представляют собой неоднородную группу. Так, в случаях, когда опухоль является компонентом комбинированных меланогитарных невусов, в ней могут определяться мутации *BRAF* p.V600 и мутации *PRKAR1A*. В части «чистых» ПЭМ выявляются перестройки гена *PRKCA* с одним из двух партнеров с образованием химерных генов *ATP2B4-PRKCA* или *RNF13-PRKCA*. Кроме того, в 2 ПЭМ были выявлены мутации *MAP2K1*. В ПЭМ не выявляются мутации *TERT*, и данная опухоль не демонстрирует значительного изменения числа хромосомных копий. ПЭМ с наличием мутаций *GNAQ* и *GNA11* должны интерпретироваться как голубые невусы [2].

ПЭМ имеет метастатический потенциал, как правило, ограничивающийся регионарными лимфатическими узлами (частота поражения сторожевых лимфатических узлов достигает 50%), в то время как отдаленные метастазы встречаются крайне редко. Летальных исходов ПЭМ не описано [3, 4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик К., 10 лет, с диагнозом «анемия Фанкони» был госпитализирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

При осмотре на левой щеке имелось объемное округлое образование черного цвета размером 1,5 × 1,5 см, бугристое, плотное, тугоподвижное, безболезненное, с четкими границами. В нижнем полюсе образования сохранены волосяные фолликулы (рисунок 1). Со слов родителей, образование возникло с рождения, увеличивалось незначительно. На стадии подготовки к ТГСК предпринято оперативное вмешательство с удалением данного элемента, а также регионарных лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием. По данным гистологического исследования неопластическая ткань представлена узловой интрадермальной опухолью, построенной из диффузных полей эпителиоидных клеток среднего и крупного размера с обильной пигментированной цитоплазмой. Ядерная атипия выражена умеренно, хроматин глыбчатый, ядрышки крупные базофильные (рисунки 2, 3). Митотическая активность – 5 фигур митоза в 1 мм², атипичные формы не обнаружены. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли была выявлена экспрессия S100, MelanA, HMB45, CyclinD1.

Рисунок 1
Объемное округлое образование на левой щеке черного цвета размером 1,5 × 1,5 см

Figure 1
Round-shaped, black tumor, 1.5 × 1.5 cm in diameter, located in the left cheek



Рисунок 2
Кожа с узловым интрадермальным ростом пигментированной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 40

Figure 2
Skin with nodular intradermal growth of a pigmented tumor. Hematoxylin and eosin, × 40

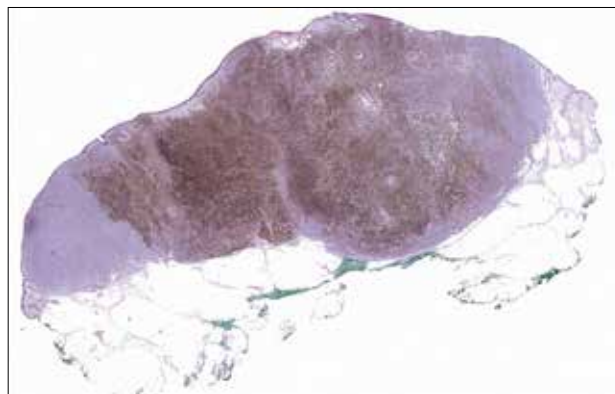
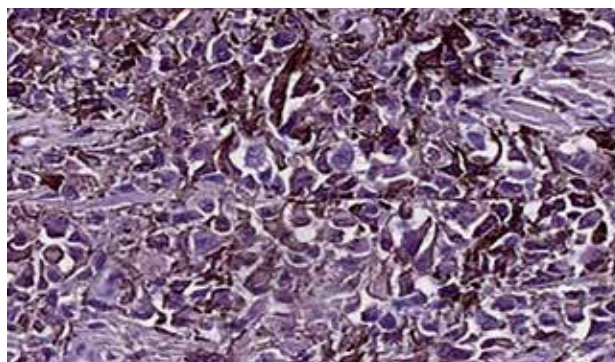


Рисунок 3
Гистологическое исследование: неопластическая ткань сформирована диффузными полями эпителиоидных клеток среднего и крупного размера, в некоторых участках также присутствуют веретеновидные элементы. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 3
Histological examination: neoplastic tissue formed by diffuse fields of medium and large size epithelioid cells; spindle-shaped elements are also present in some areas. Hematoxylin and eosin, × 200



Пролиферативная активность по экспрессии Ki67 достигала 15–20%.

Изменения были интерпретированы как атипичный эпителиоидный клеточный голубой невус. В

Рисунок 4

Образование в прикорневой зоне правого легкого, распространяющееся в средостение и пролабирующее в просвет левого долевого бронха на 5 мм

Figure 4

Tumor in the basal zone of the right lung, extending to the mediastinum and into the left lobar bronchus by 5 mm



доставленных лимфатических узлов реактивные изменения без признаков опухолевого роста. Жировая клетчатка так же без признаков опухолевого роста. С учетом высокой митотической активности и цитологической атипии невус решено считать атипическим. В качестве дообследования проведены сцинтиграфия с технецием и магнитно-резонансная томография головного мозга и мягких тканей черепа. По данным магнитно-резонансной томографии обнаружено небольшое патологическое объемное образование в подкожно-жировой клетчатке левой щечной области. По результатам сцинтиграфии признаков поражения костей скелета достоверно не выявлено.

Для проведения основного этапа терапии (ТГСК) был выбран неродственный донор гемопоэтических стволовых клеток.

Режим кондиционирования состоял из тотального лимфоидного облучения в дозе 2 Гр, флударабина – 150 мг/м², циклофосфамида – 40 мг/кг, тимоглобулина – 5 мг/кг и ритуксимаба – 100 мг/м². В качестве базовой технологии подготовки трансплантата использован иммуномагнитный метод TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

Приживление трансплантата зарегистрировано на +10-й день. Ранний посттрансплантационный период протекал без клинически значимых событий.

Через 40 дней после ТГСК на щеке в месте послеоперационного рубца появилось пигментированное образование, а также инфильтрация подкожно-жировой клетчатки вокруг левого уха. Выполнена биопсия образования и подкожно-жировой клетчатки с проведением гистологического исследования. Также пересмотрен первичный гистологический материал. С учетом современной классификации меланоцитарных новообразований диагноз изменен на ПЭМ. Таким образом, у пациента констатирован рецидив ПЭМ с метастази-

рованием в подкожную жировую ткань. В дальнейшем в течение 1 мес на фоне продолжающегося роста опухоли на щеке, распространения метастазирования в подкожно-жировую клетчатку шеи появились кашель, лихорадка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки выявлено образование в прикорневой зоне правого легкого, распространяющееся в средостение и с пролабированием в просвет левого долевого бронха на 5 мм (рисунок 4). По данным гистологического исследования биоптата образования, полученного при эндоскопическом исследовании, неопластическая ткань высокой клеточности, которая состоит из диффузных полей полигональных клеток с выраженным полиморфизмом. Цитоплазма обильная эозинофильная, в части клеток – гранулярная, пигмент не содержит. Ядра плеоморфные, гиперхромные. В клетках опухоли выявлена слабая положительная реакция с антителами к HMB45, BRAF. Проллиферативная активность по экспрессии Ki67 до 25–30%. Выявлена слабая неравномерная экспрессия PDL1 на части клеток. Реакция с остальными антителами негативная. Малый объем диагностического материала и полученный иммунофенотип опухоли не позволяли однозначно интерпретировать изменения. Однако с учетом клинических данных выявленные изменения были трактованы как отдаленный метастаз ПЭМ.

Особенности локализации опухолевого процесса исключали возможность проведения хирургического вмешательства. Учитывая имеющуюся слабую экспрессию на поверхности опухолевых клеток PDL1 и BRAF, проведена попытка таргетной терапии ниволумабом, кобиметинибом, эффекта не получено. Проведен курс терапии вемурафенибом. Однако отмечался агрессивный стремительный продолженный рост меланоцитомы. Проводимая специфическая терапия признана неэффективной. В связи с отсутствием альтернативных терапевтических опций состояние ребенка признано некурабельным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллогенная ТГСК широко используется для лечения злокачественных заболеваний, а также многих других патологий, сопровождающихся нарушением иммунного надзора и приводящих к увеличению риска развития новообразований. В связи с этим одним из важнейших результатов трансплантации является специфическая адаптивная иммунореактивация, направленная в том числе на эрадикацию опухолевых клеток. В данном процессе принимают участие различные клеточные субпопуляции. В частности, NK-клетки имеют широкий спектр ингибирующих и стимулирующих рецепторов на своей клеточной поверхности. Ингибиторные рецепторы нацеливаются на опухолевые клетки, лишённые

основного класса гистосовместимости I, маркируя их для программируемой гибели клеток [5].

Однако одним из главных медиаторов процесса клеточного надзора являются Т-лимфоциты [6]. Они имеют очень большое значение в специфическом адаптивном иммунитете, выступая как в роли индукторов, так и в роли организаторов иммунного ответа.

CD8⁺-Т-лимфоциты обладают наиболее значимыми противоопухолевыми свойствами. Прайминг и активация антигенпрезентирующей клетки приводят к дифференцировке клеток CD8⁺ в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), которые вызывают разрушение клеток-мишеней посредством экзоцитоза перфорин- и гранзимсодержащих гранул [7]. CD4⁺-Т-лимфоциты, в свою очередь, инициируют опосредованный противоопухолевый каскад за счет синтеза интерлейкина-2, фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ , что приводит как к активации CTL, так и к усилению противоопухолевой активности макрофагов и NK-клеток [8].

Одной из задач кондиционирования является удаление широкого репертуара лимфоцитов для профилактики отторжения трансплантата, а также создания вакантных внекостномозговых пространств для формирования иммунитета из донорского клеточного пула. В ранний посттрансплантационный период иммунитет может частично поддерживаться за счет пролиферации зрелых Т-клеток памяти, попавших пациенту вместе с трансплантатом, но не способных к адаптации. Современные Т-деплетизирующие технологии в отношении трансплантата еще более усугубляют дефект иммунного ответа.

Таким образом, учитывая вышеперечисленные проблемы, у любого пациента после ТГСК имеет место тяжелый вторичный иммунодефицит и, как

следствие, ассоциированные с ним проблемы. Наиболее значимым следствием иммунной некомпетентности является дефект функции иммунного надзора на ранних сроках после ТГСК. Процесс формирования специфического ответа проявляется не ранее, чем через 3–4 мес после трансплантации, а именно – после появления протимоцитов из костного мозга, способных к обучению в тимусе и дифференцировке в «наивные» Т-лимфоциты.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПЭМ – это меланоцитарное новообразование с индолентным развитием и благоприятным прогнозом. Тем не менее стремительное течение опухолевого процесса с вовлечением жизненно важных органов в представленном клиническом случае может являться опосредованным свидетельством важной роли иммунного надзора за развитием ПЭМ и ее метастазированием. Именно тяжелый вторичный клеточный иммунодефицит после ТГСК, вероятно, и стал триггером данного процесса у потенциально курабельного пациента с анемией Фанкони.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Kletskaia I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Kostareva I.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Ershov N.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Shipitsina I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>

Mitrov K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Zembowicz A.M.D., Carney J.A., Mihm M.C. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (1): 31–40.
- Cohen J.N., Joseph N.M., North J.P., Onodera C., Zembowicz A., LeBoit P.E., et al. Genomic analysis of pigmented epithelioid melanocytomas reveals recurrent alterations in *prkar1a*, and *prkca* genes. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (10): 1333–46. DOI: 10.1097/PAS
- Mandal R.V., Murali R., Lundquist K.F., Ragsdale B.D., Heenan P., McCarthy S.W., et al. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (12): 1778–82.
- Cheng P.S., Chuang S.S., Kuo T.T., Lai F.J. Pigmented epithelioid melanocytoma: Report of a case and review of 173 cases in the. *Dermatologica Sinica* 2012; 30 (2): 57–61.
- Marcus A., Gowen B.G., Thompson T.W., Iannello A., Ardolino M., Deng W., et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol* 2014; 122: 91–128.
- Boon T., Coulie P.G., van den Eynde B.J., van der Bruggen P. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 175–208. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090733
- Hanson H.L., Donermeyer D.L., Ikeda H., White J.M., Shankaran V., Old L.J., et al. Eradication of established tumors by CD8⁺ T cell adoptive immunotherapy. *Immunity* 2000; 13: 265–76.
- Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D. IFN and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410: 1107–11.