

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.04.2020
Принята к печати 15.05.2021

Контактная информация:

Кугушев Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач – пластический хирург, детский хирург, детский онколог отделения челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии детского возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: drkugushev@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

Клинический случай атипичной злокачественной формы меланотической нейроэктодермальной опухоли младенца

А.В. Лопатин^{1,2}, А.Ю. Кугушев^{1,2}, Н.С. Грачев^{1,2}, С.А. Ясонов¹, Н.И. Пономарева¹, Д.В. Рогожин^{1,2}, А.В. Пшонкин²

¹Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев – редкое образование с преимущественным поражением костей черепа и дебютом на первом году жизни. В настоящий момент описано около 500 наблюдений, в 6% из них отмечалось злокачественное течение заболевания, лечение которого не протоколировано и часто безрезультатно. С июля 2018 г. по ноябрь 2019 г. в условиях Российской детской клинической больницы г. Москвы проходил лечение ребенок в возрасте 2 лет 4 месяцев с быстрорастущим образованием верхней челюсти слева, распространяющимся через орбиту в переднюю черепную ямку. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Ребенок получил курс полихимиолучевого лечения с этапным хирургическим удалением образования. Проведенный курс химиолучевого лечения по стандарту ICE позволил значительно уменьшить опухоль в объеме и провести циторедуктивную операцию с удалением образования верхней челюсти. Последующий курс CWS-2009 для NRSTS HR-group и лучевая терапия привели к дальнейшему регрессу интраорбитального и интракраниального компонентов новообразования, что позволило радикально провести удаление остаточного опухолевого конгломерата. При этапном обследовании данных за метастатические очаги выявлено не было. Поведение злокачественной формы меланотической нейроэктодермальной опухоли младенцев непредсказуемо, поэтому в случае массивного поражения структур лицевого черепа, когда операция сопряжена с высокими рисками функционального и косметического дефицитов, необходимо рассмотреть возможность предоперационной химиотерапии в целях уменьшения объема опухоли и интраоперационной кровопотери. Кроме того, химиотерапия в сочетании с резекцией образования позволяет минимизировать риск местного рецидива или метастазирования.
Ключевые слова: прогнорма, меланотическая нейроэктодермальная опухоль, злокачественный вариант

Лопатин А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 168–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

A case report of atypical malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy

A.V. Lopatin^{1,2}, A.Yu. Kugushev^{1,2}, N.S. Grachev^{1,2}, S.A. Yasonov¹, N.I. Ponomareva¹, D.V. Rogozhin^{1,2}, A.V. Pshonkin²

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy is a rare neoplasm that predominantly involves cranial bones and tends to occur during the first year of life. About 500 cases have been described in the literature to date; 6% of them have been reported to be malignant. Treatment for these malignant tumors was not documented and often turned out to be ineffective. Here we report a case of a child aged 2 years and 4 months who presented with a rapidly growing mass in the maxillary region spreading through the orbit into the anterior cranial fossa. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. He was treated at the Russian Children's Clinical Hospital from July 2018 to November 2019. The child underwent chemoradiation and staged surgical removal of the tumor. Treatment with ICE and radiation therapy led to a significant reduction of the tumor volume and enabled us to perform cytoreductive surgery with the removal of the mass in the maxilla. Further treatment according to the CWS 2009 guidance for high-risk patients with NRSTS (Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma) and radiation therapy resulted in further regression of intraorbital and intracranial components of the tumor and we performed a radical resection of the residual tumor conglomerate. Investigations during the course of treatment revealed no signs of metastatic involvement. The behavior of malignant melanotic neuroectodermal tumors of infancy is unpredictable, that is why in case of the massive involvement of the facial bones when surgery is associated with a high risk of functional impairment or cosmetic deformity, one should consider preoperative chemotherapy to reduce tumor size and intraoperative blood loss. Moreover, chemotherapy in combination with resection makes it possible to minimize the risk of local relapse or metastasis.

Key words: progonoma, melanotic neuroectodermal tumor, malignant variant

Lopatin A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 168–177.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.04.2020

Accepted 15.05.2021

Correspondence:

Alexander Yu. Kugushev, cand. med. sci., a plastic surgeon, a pediatric surgeon, a pediatric oncologist at the Department of Maxillofacial Surgery at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, an associate professor at the Department of Surgery with a Course in Oncology and Pediatric Reconstructive Plastic Surgery at the D. Rogachev NMRCPHOI of Ministry of Healthcare of Russia
Address: 117 Leninsky Prosp., Moscow 119571, Russia
E-mail: drkugushev@gmail.com

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНОМ) – редкая пигментированная неоплазия, которая обычно развивается в первые два года жизни. Впервые это заболевание описал E. Krompacher в 1918 г. как меланотическую карциному [1]. МНОМ имела множество синонимов и ранее из-за ее неопределенного происхождения описывалась как меланотическая прогонома, меланотическая адамантинома, меланотическая гамартома, меланоамелобластома, пигментированный эпюлис, пигментированная адамантинома, врожденная меланокарцинома и опухоль из зачатков сетчатки. После выявления увеличения уровня ванилминдальной кислоты (E.D Borello и R.J. Gorlin, 1966 г.) и катехоламинов (S. Hoshino и соавт., 1994 г.) в моче у пациентов с МНОМ стало возможно идентифицировать происхождение образования из нервного гребня и объяснить двухфазную популяцию эпителиоидных меланогенных и нейробластоподобных клеток [2, 3].

В настоящий момент описано менее 500 случаев наблюдения данного заболевания. Самый большой систематический обзор включает 472 случая [4]. Заболевание дебютирует на первом году жизни без полового доминирования, хотя, по мнению В. Kruse, чаще встречается у мальчиков [5]. Опухоль преимущественно поражает верхнюю челюсть (70%), затем череп (11%) и нижнюю челюсть (6%), хотя описаны случаи поражения эпидидимиса, средостения, яичника, матки и костей конечностей [2, 6–8]. Данная опухоль классифицируется как доброкачественная, но агрессивная. Озлокачествление описано в редких случаях на основании гистологического исследования или выявления метастазов [9].

Прогноз заболевания в целом хороший, несмотря на высокую скорость роста образования. Хирургическое вмешательство является первой линией терапии, однако нет единого мнения об объеме резекции и интраоперационных краях. С этим может быть связана относительно высокая частота рецидивов – от 10 до 27%, а в случае поражения нижней челюсти – до 33%, несмотря на их преимущественно доброкачественную природу [7, 10–15]. Однако в 25 случаях описан злокачественный вариант течения [5, 16]. Использование полихимио- и лучевой терапии в этом случае позволяет снизить заболеваемость и смертность у таких пациентов [12, 17–19].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. В отделение челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы г. Москвы в

2018 г. обратились родители ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с жалобой на прогрессивно увеличивающееся в течение 1 мес образование в области верхней челюсти слева. В медицинском учреждении по месту жительства данное состояние было расценено как киста прорезывания, в связи с чем ребенку выполнено удаление зуба и надрез в области этого образования, после чего в течение недели отмечался бурный рост опухоли. Ребенок обследован по месту жительства, проведена компьютерная томография черепа, по данным которой обнаружено мягкотканное образование в области верхней челюсти, распространяющееся в подвисочную ямку.

При первичном осмотре ребенка: левые отделы лица были резко деформированы за счет мягкотканного плотного образования. Глазное яблоко слева смещено кнутри относительно здоровой стороны. Пальпация образования вызывала беспокойство у ребенка. Пальпаторно: плотное образование, без четких границ и краев. Кожные покровы над опухолью подвижны. В полости рта деформация альвеолярного отростка верхней челюсти слева и неба. В области 63–65-го зубов переходная складка сглажена, плотная при пальпации, зубы интактны (рисунки 1). По данным ультразвукового исследования слева подчелюстная и щечная области резко утолщены за счет гипоехогенного образования в подкожно-жировом слое с усиленным кровотоком, размерами до 27–47 мм в передне-заднем направлении, с довольно ровными четкими контурами, неоднородной структуры за счет гиперэхогенных включений.

Для верификации диагноза ребенку проведена тонкоигольная пункционная биопсия, по ее результатам выявлена гипоклеточная строма, в которой гнездно располагались скопления мелких гиперхромных клеточных элементов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и немногочисленными, дискретно лежащими крупными клетками, по морфологическим характеристикам напоминающие ганглиозные клетки. К сожалению, оценить цитологические характеристики мелкоклеточного компонента было затруднительно. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия S100 на стромальном компоненте, Synaptophysin и Chromogranin – на мелкоклеточном компоненте, ALK D5F3 – на ганглиозных клетках. Не получено экспрессии CD34, Myogenin и Melan A. Реакции с анти-РСК и НМВ45 оценить затруднительно. На основании проведенного исследования у ребенка заподозрена ганглионейробластома, однако скудное количество материала не позволяло высказаться однозначно.

В связи с наличием продолженного роста в ходе обследования ребенку проведена повторная компьютерная томография для решения вопроса о возмож-

ности резекции образования (рисунк 2). По данным мультиспиральной компьютерной томографии в левой височно-щечной области с распространением в парафарингеальное пространство, полость рта, носа, левую орбиту, а также интракраниально определялось массивное бугристое многоузловое образование, размерами $84 \times 101 \times 96$ мм, плотностью 26–42 HU при нативном исследовании, с преимущественно периферическим типом накопления контрастного вещества (до 82 HU), с гиподенсивными зонами без признаков контрастного усиления (некротические изменения). С большой долей вероятности

образование исходит из альвеолярного отростка верхней челюсти, отмечается его деструкция, деформация слева с крупной склеротической зоной с неровными фестончатыми контурами в области левой гайморовой пазухи, ее стенки истончены, имеются признаки деструкции, также деформированы левое большое крыло клиновидной кости, левая ветвь нижней челюсти, левая скуловая кость, частично лизированы венечный отросток ветви нижней челюсти и задние отделы скуловой дуги. Опухоль оккупирует подвисочную, височную и крылонебную ямки, область левой гайморовой пазухи, прорас-

Рисунок 1

Ребенок В., 2 года 4 месяца. Внешний вид при поступлении в стационар

Figure 1

Pictures of the child V., aged 2 years 4 months, taken at admission

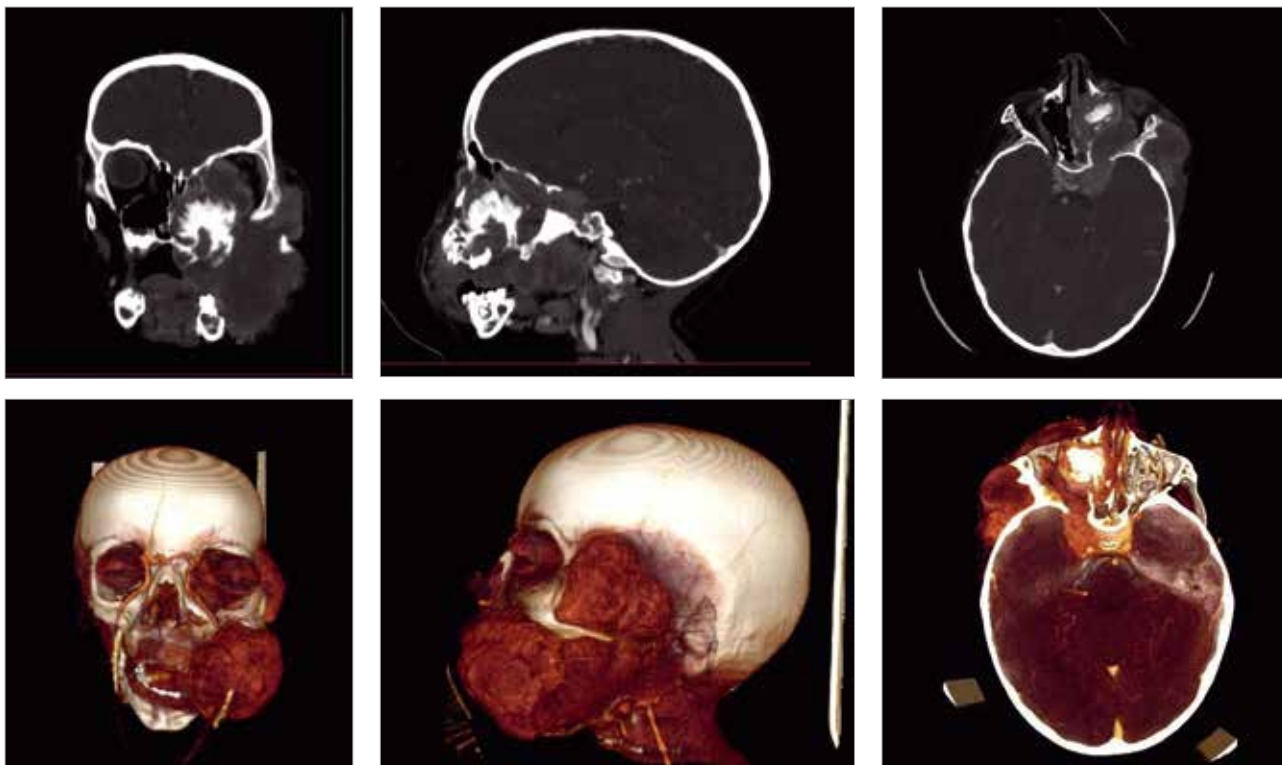


Рисунок 2

Компьютерная томография с трехмерной реконструкцией и контрастированием сосудов

Figure 2

Computed tomography with three-dimensional reconstruction and contrast enhancement of blood vessels



тает левые носовые раковины, ячейки решетчатой кости, распространяется в полость рта и носоглотки, а также в левую орбиту (интраорбитальный узел размерами 32 × 28 × 30 мм), вызывая экзофтальм, зрительный нерв в дистальных отделах не определяется, очевидно, вовлечен в образование. Через расширенную верхнюю глазничную щель опухоль также проникает интракраниально в параселлярную область слева, инфильтрируя левый кавернозный синус, муфтообразно охватывает левую внутреннюю сонную артерию на данном уровне, распространяется влево, негрубо компримируя медиальные отделы полюса височной доли. В толще образования и по его нижней и передней поверхности проходят артериальные сосуды из системы наружной сонной артерии (язычная и лицевая ветви). Внутренняя сонная артерия и вена на экстракраниальном уровне проходят по его заднему краю. Образование прорастает левую стенку носоглотки, резко суживая ее просвет, перекрывает валик слуховой трубы, вследствие чего отмечается нарушение пневматизации и отек слизистой полости среднего уха и воздушных клеток пирамиды височной кости слева. Визуализируются увеличенные округленные подчелюстные узлы слева, размерами до 18 × 24 мм, околоушные – размерами до 7 × 13 мм, с признаками активного контрастного усиления, множественные мелкие лимфатические узлы боковых отделов шеи. Наблюдается реактивный отек слизистой в левой половине основной пазухи с тотальным нарушением пневматизации, левой половины лобной пазухи. Опухоль расценена как злокачественное новообразование, вероятнее всего, саркоматозной природы.

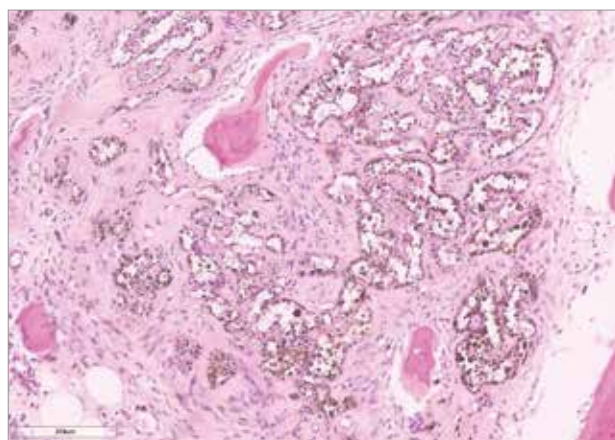
В связи с неясным диагнозом и агрессивным течением в целях верификации диагноза проведена открытая биопсия, в ходе которой выполнен забор биопсийного материала в объеме не менее 5 см³ для гистологического исследования. Гистологическая картина была идентична описанной при первой биопсии: мелкоклеточный компонент деформирован, оценить цитологические характеристики не представлялось возможным, а крупные клетки расположены преимущественно дискретно с обильной гранулярной цитоплазмой без интрацитоплазматического или стромального пигмента. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к анти-HMB45, Melan A, S100, PCK, Synaptophysin, Chromogranin A, NSE, Ki-67. Получено аналогичное распределение – нейрональные и нейроэктодермальные маркеры экспрессируются мелкоклеточной фазой опухоли, строма – S100, крупные клетки – PCK и HMB45. Дополнительно исследован TFE3, результат негативный. Проллиферативная активность по Ki-67 порядка 70% в мелкоклеточном компоненте и не более 20% в остальных. Однозначно интерпретиро-

вать гистологические изменения не представлялось возможным. Однако, основываясь на иммунофенотипе, возрасте пациента, локализации образования, отсутствии данных об иных очагах поражения (по данным ультразвукового исследования брюшной и грудной полости), данная гистологическая картина соответствует МНОМ. Выполнен пересмотр гистопрепаратов в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – диагноз МНОМ подтвержден (рисунок 3).

Рисунок 3

Гистологическая картина образования с множественным отложением пигмента коричневого цвета. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Figure 3
Histological appearance of the tumor, with multiple areas of brown pigment deposition. H&E, × 100



Учитывая возраст дебюта и активный рост заболевания, данный тип расценен как злокачественный вариант. При мультиспиральной компьютерной томографии тела выявлен подозрительный на метастаз участок в подкожно-жировой клетчатке латеральной поверхности правого бедра (уровень тазобедренных суставов) плотностью 23–28 HU на нативных сканах, накапливающий контраст до 46–48 HU. Других дополнительных образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза не обнаружено. При скинтиграфии всего тела отмечено локальное накопление радиофармпрепарата в области образования, данных за наличие метастазов получено не было.

Учитывая характер образования, скорость роста, распространение в полость черепа, дефицит пластического материала для проведения радикальной операции (орбитофациальная резекция), начато химиотерапевтическое лечение. В связи с редкостью образования и отсутствием протокола лечения проведен универсальный курс для мягкотканых сарком по схеме ICE в объеме 2 блоков.

По данным контрольной компьютерной томографии отмечалась умеренная положительная динамика в виде сокращения общего размера многоузлового образования. Стал доступен для визуа-

лизации зрительный нерв в среднем и дистальном сегментах, который интимно прилежал к опухолевому узлу, однако граница между ними четко не прослеживалась. Кроме того, уменьшилась в размере интракраниальная часть на уровне левого кавернозного синуса. Структура образования стала с многочисленными кальцинатами и некротическими зонами. Вовлеченные в образование кости уплотнились. Учитывая положительную динамику после применения химиотерапии, перед оперативным этапом лечения проведен третий блок ICE, на фоне которого отмечалось дальнейшее сокращение опухолевых масс.

В связи с сохранением интраорбитального и интракраниального компонентов ребенку выполнено циторедуктивное удаление образования верхней челюсти слева трансфациальным доступом со взятием подчелюстных лимфоузлов (рисунки 4).

Гистологическое исследование удаленного фрагмента: ткань плохо ограниченной опухоли с инвазивным ростом между костными трабекулами и очаговыми кровоизлияниями. Образование состояло преимущественно из соединительнотканного компо-

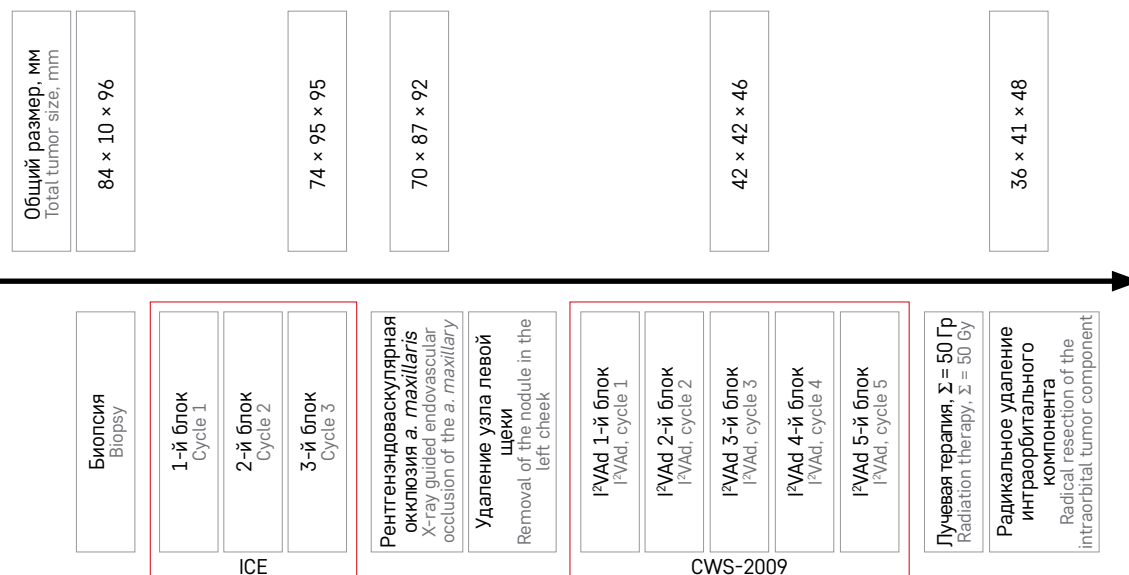
Рисунок 4
Удаленный узел верхней челюсти

Figure 4
Gross appearance of the resected maxillary lesion



Рисунок 5
Схема лечения

Figure 5
Treatment schedule



нента с неравномерным распределением крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентричными относительно гиперхромными ядрами. Подобная гистологическая картина расценена как индуцированные посттерапевтические изменения II степени.

В связи с оставлением интракраниальной и интраорбитальной частей образования проведен курс полихимиотерапии по протоколу CWS-2009 для NRSTS HR-group, состоящий из 5 блоков. На фоне проводимой полихимиотерапии отмечалась дальнейшая положительная динамика в виде сокращения опухолевых масс, однако со стороны интраорбитального ретробульбарного узла динамика была минимальной – образование продолжало медленно сокращаться в размерах (на 1–2 мм) после каждого блока, при этом его топографическое взаимодействие со зрительным нервом и медиальной прямой мышцей оставалось прежним.

В целях консолидации опухолевого процесса проведена конформная лучевая терапия по методике IMRT с использованием индивидуальных средств фиксации (вакуумный матрас, термопластическая маска). Терапия проводилась на область инициального распространения опухоли (левая височно-щечная область с распространением в парфарингеальное пространство, полость рта, носа, левую орбиту, интракраниально). Была выбрана методика классического фракционирования: 1 раз в день (разовая очаговая доза 1,8 Гр), 5 дней в неделю с достижением суммарной очаговой дозы в 50,4 Гр.

Проведенный курс полихимио- и лучевой терапии в течение 1 года позволил значительно сократить объем опухолевых масс и предотвратить метастазирование (рисунки 5).

Ребенку проведено радикальное удаление остаточных опухолевых масс из орбиты с резекцией верхней челюсти. Интраоперационно контроль резекции проводили с использованием компьютерного томографа. Удаленный материал был представлен гипоклеточной фиброваскулярной стромой, располагающейся среди костных балок, без признаков митотической активности (рисунки 6, 7).

При наблюдении за ребенком в течение 3 лет признаков рецидива не было, однако сформировалась рубцовая лучевая контрактура мягких тканей лица слева, ограничивающая открывание рта, не позволившая уйти от трахеостомы (рисунок 8).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МНОМ – редкое, преимущественно доброкачественное, инфильтрирующее и локально агрессивное образование. Злокачественные варианты составляют 2–6% случаев, но ведутся дебаты относительно того, не являются ли они вариантами нейробластомы [7, 11]. При рассмотрении аналогичных случаев злокачественного течения МНОМ, при которых проводилось хирургическое и/или химиотерапевтическое лечение, в базе PubMed до ноября 2019 г. имелось 25 описаний клинических случаев. Злокачественные формы встречались преимущественно в головном мозге и у пациентов с поздним дебютом [6, 9].

Первичные очаги опухоли были обнаружены в своде черепа, мозге, верхней челюсти, нижней челюсти, придатке яичника и матке. За исключением одной опухоли верхней челюсти с метастазированием в орбиту [20] метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, что привело во всех описанных случаях к летальному исходу [12].

В 1 случае МНОМ с поражением нижней челюсти у 11-летнего мальчика описано метастазирование по

типу нейробластомы с местно-регионарным распространением в 5 из 7 лимфатических узлов в околоушной и подчелюстной областях [21]. В данном клиническом случае опухоль была удалена субрадикально из крылонебной ямки. Несмотря на проводимую лучевую терапию (35 процедур после операции с суммарной очаговой дозой 5000 Гр), пациент скончался через 4 мес после начала лечения. Быстрый рост и метастазирование за пределами нижней челюсти, описанные в других случаях, имели схожий исход даже при наличии четких границ, что подчеркивает важность раннего хирургического лечения [12, 22].

A. Azarisamani и соавт. (2016) описали наблюдение, в котором опухолевые массы были обнаружены в 5 из 14 лимфоузлов при поражении нижней челюсти. После 9 курсов полихимиотерапии данных за рецидив не получено. Ребенку проведено оперативное лечение с микрохирургической реконструкцией пораженной области [12, 23].

Изолированное химиотерапевтическое лечение как альтернатива избежать обезображивающих операций описано в качестве метода выбора в 1 случае при поражении верхней челюсти с вовлечением орбиты и крылонебной ямки. Курс терапии включал использование винкристина, ифосфамида, этопозида, доксорубицина/липосомального даунорубицина и дактиномицина каждые 3 нед в течение 10 мес. Такой подход позволил достичь безрецидивного периода в течение 4-летнего наблюдения с кальцификацией опухоли [18].

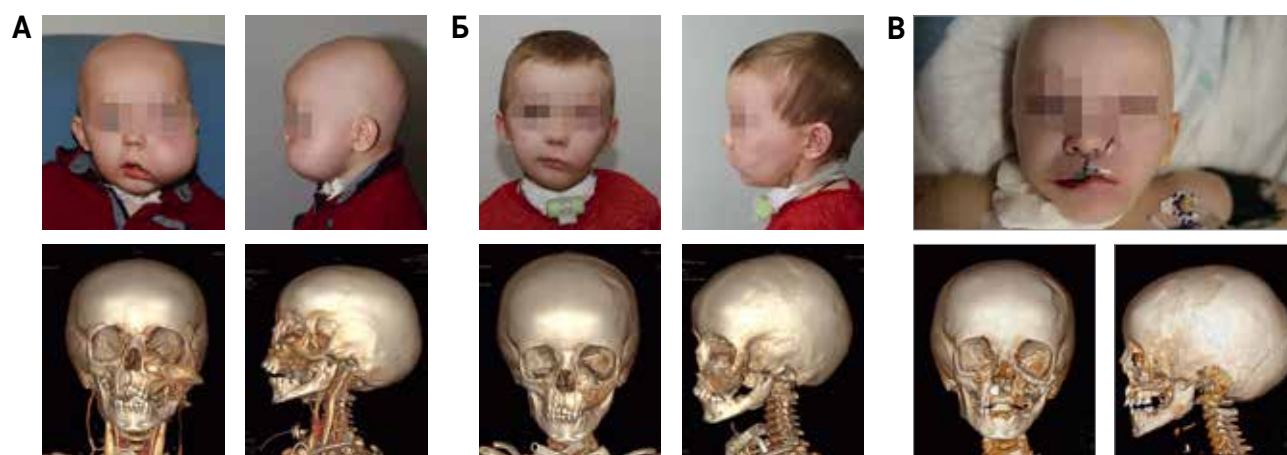
Использование химиотерапии описано также при лечении агрессивного рецидива при поражении нижней челюсти. В этом случае был использован протокол нейробластомы, что позволило достичь 10-летней ремиссии [19]. В целом наиболее часто используемыми препаратами в лечении МНОМ явля-

Рисунок 6

Внешний вид и компьютерная томография с трехмерной реконструкцией на этапах лечения: А – после ИСЭ; Б – после лучевой терапии; В – после резекции верхней челюсти

Figure 6

Pictures of the patient and three-dimensional reconstruction of computed tomography images obtained at different stages of treatment: A – after ICE; Б – after radiotherapy; В – after the resection of the maxilla



лись циклофосфамид, винкристин, доксорубин, этопозид и карбоплатин [24]. Использование данных препаратов отражает их действие на клеточную популяцию маркеров нейробластомы, однако в литературе нет общего мнения об использовании единого предпочтительного протокола [24]. Целью химиотерапии

Рисунок 7
Внешний вид удаленного образования

Figure 7
Gross appearance of the resected mass



Рисунок 8
Внешний вид ребенка (А) и компьютерная томография с трехмерной реконструкцией (Б) через 3 года после окончания лечения

Figure 8
Pictures of the child (A) and three-dimensional reconstruction of computed tomography images (B) obtained 3 years after the end of treatment



у нашего пациента было получить самый быстрый и самый эффективный адьювантный результат, учитывая драматические клинические проявления и интракраниальный рост, что и было достигнуто.

Радикальное хирургическое вмешательство в комбинации с химиолучевой терапией в настоящий момент рассматривается как наиболее рациональный метод лечения МНОМ. Такой подход при лечении первичной или остаточной опухоли описан в 19 случаях [25]. В 2 случаях получен полный регресс и в 9 – частичная регрессия. К сожалению, в 5 случаях отмечалась прогрессия заболевания, а в 3 – отсутствие редукции. При использовании химиотерапии после радикального удаления в 5 случаях признаков рецидива не было [24]. Тем не менее данный подход может давать рецидивы (до 22%), что связано с возрастом на момент постановки диагноза старше 1 года, а также размером опухоли более 5 см [19, 26]. При этом метод хирургического лечения (резекция и кюретаж) не влияет на частоту рецидивов [27]. Однако, по данным исследования В.Р. Chrcanovic и R.S. Gomez, частота рецидивов при проведении кюретажа составляет 61,5%, при энуклеации – 25,3%, при сочетании энуклеации и кюретажа – 16,2%, при энуклеации с периферической остеотомией – 20,0%, при краевой резекции – 11,3%, при сегментарной резекции – 10,0%, при химиотерапии – 30,0% и при радиотерапии – 33,3% [28]. Энуклеация и резекция сочетаются со значительным снижением частоты рецидивов по сравнению с кюретажем. В связи с этим радикальное удаление является предпочтительным [10, 29]. При данном подходе частота рецидивов варьирует от 15 до 27% [30], а резекция без оценки краев резекции, как правило, увеличивает риск рецидива [9, 31].

Сочетание лучевой терапии с резекцией описано, по данным литературы, в 9 случаях, однако результаты такого подхода сомнительны [25]. Курс лучевой терапии после химиотерапевтического лечения и частичной резекции у нашего пациента позволил значительно сократить интракраниальный и интраорбитальный компоненты образования и предотвратить распространение опухолевых клеток в связи с нерадикальным объемом проведенной операции.

В любом случае ранняя диагностика, хирургическое лечение с/без химиолучевой терапии, а также тщательное клиническое обследование и последующее наблюдение необходимы для достижения лучших результатов [32].

До настоящего момента затруднительно определение прогноза заболевания из-за невозможности предсказать характер биологического поведения этого новообразования по внешнему виду, гистологическому или молекулярному исследованию [15, 32–34]. Кроме того, МНОМ следует дифференциро-

вать от других мелкоклеточных новообразований, таких как нейробластома, саркома Юинга, периферическая нейроэпителиома, рабдомиосаркома, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, злокачественная меланома и лимфома [12, 35].

В связи с редкостью заболевания отсутствует протокол наблюдения за этими пациентами, рецидивы случаются в течение первых 2 мес после операции на челюстях и позже при поражении головного мозга или черепа. Однако рецидивы трудно отличить от агрессивного роста остаточной опухоли [36]. В обзоре 2015 г., посвященном МНОМ головы и шеи, включающем 35 случаев, отмечена важность возраста дебюта для прогноза заболевания: у детей в возрасте до 2 месяцев риск рецидива был в 4 раза выше по сравнению с детьми старше 4,5 месяца [27].

При относительно высоком уровне злокачественной трансформации (6,5%) по сравнению с другими меланотическими новообразованиями рецидивы возникают в результате неполного удаления опухоли, распространения во время операции или в связи с мультицентровым ростом [34]. Протоколы наблюдения, упомянутые в литературе, включают ежеквартальное наблюдение в течение первого года с последующим ежегодным наблюдением с проведением контрольной магнитно-резонансной томографии.

Несмотря на описанный успешный опыт энуклеации малых очагов из верхней [37] и нижней [38] челюстей, хирургическое лечение при обширных поражениях включает резекцию блоком с отступом не менее 5 мм от края опухоли [12, 39, 40]. Гемимандибулэктомия описана только в 5 из 23 случаев МНОМ нижней челюсти при обширных поражениях [40].

При поражении челюстей описана как симультанная аутокостная реконструкция, так и отсроченное использование свободного васкуляризованного трансплантата для восстановления естественного внешнего вида после обширной хирургической резекции [12, 23, 41, 42]. Микрососудистые лоскуты безопасны и выполнимы у детей [43–47], однако использование аутокостных трансплантатов связано с их потенциальным влиянием на будущий рост. Из-за сложности развития структур лицевого скелета,

несоответствия анатомических ориентиров и стремления избежать повреждения зачатков зубов многие авторы, как и мы, откладывают этот этап лечения [44]. Показаниями для субрадикальной первичной операции являются вовлечение в процесс дна орбиты, интракраниальное распространение, как в описанном нами случае, или вовлечение нижней челюсти. Резекция данных зон связана с трудностями реконструкции, которая, вероятно, повлияет на будущее развитие ребенка. Принимая во внимание природу МНОМ, трудно оправдать радикальную хирургию для получения микроскопически четких краев [16]. Безусловно, акцент на консервативной хирургии в этих областях не является абсолютным, тем не менее возможность успешного лечения с минимальной агрессией является предпочтительной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент, как по данным литературы, так и по нашему собственному опыту, нет единого подхода к лечению МНОМ. При небольших объемах поражения и возможности радикальной операции хирургия является лучшим выбором. Однако в случае массивного поражения структур лицевого черепа, когда операция сопряжена с высокими рисками функционального и косметического дефицитов, необходимо рассмотреть возможность предоперационной химиотерапии в целях уменьшения объема опухоли и интраоперационной кровопотери. Кроме того, химиотерапия в сочетании с резекцией образования позволяет минимизировать риск местного рецидива или метастазирования. В связи с тем, что поведение злокачественной формы МНОМ непредсказуемо, мы считаем, что агрессивный подход к лечению является оправданным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Lopatin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Kugushev A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Yasonov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

Ponomareva N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>

Rogozhin D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

- Krombecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwulste. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1918; 64: 165–97.
- Borello E.D., Gorlin R.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy – a neoplasm of neural crest origin: Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer* 1966; 19: 196–206.
- Hoshino S., Takahashi H., Shimura T., Nakazawa S., Naito Z., Asano G. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the skull associated with high serum levels of catecholamine. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80: 919–24.
- Hamilton H., Neville B.W., Day T.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73 (10): 1946–56.
- Kruse-Losler B., Gaertner C., Burger H., Seper L., Joos U., Kleinheinz J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 204–16.
- Rickart A.J., Drummond-Hay V., Suchak A., Sadiq Z., Sebire N.J., Slater O., Mills C. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: Refining the surgical approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48: 1307–12
- Cutler L.S., Chaudhry A.P., Topazian R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: an ultrastructural study, literature review, and reevaluation. *Cancer* 1981; 48 (2): 257–70.
- Kaya S., Tinaztepe B. Melanotic progonoma of the maxilla (report of a successfully treated case and a brief review of the literature). *Turk J Pediatr* 1982; 24: 183–8.
- Ren Q., Chen H., Wang Y., Xu J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy arising in the skull and brain: a systematic review. *World Neurosurg* 2019; 130: 170–8.
- Moreau A., Galmiche L., Minard-Colin V., Rachwalski M., Belhous K., Orbach D., et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: a French multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg* 2018; 46 (2): 201–6.
- Jenkinson H., Group RGUKCCS. Guidelines for the Management of Melanotic Neuroectodermal Tumour of Infancy. 2004.
- Azarisamani A., Petrisor D., Wright J., Ghali G.E. Metastatic melanotic neuroectodermal tumor of infancy: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74 (12): 2431–40.
- Crockett D.M., McGill T.J., Healy G.B., Friedman E.M. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96 (2): 194–7.
- Batsakis J.G. Pathology consultation: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96 (1 Pt 1): 128–9.
- Dehner L.P., Sibley R.K., Sauk J.J., Vickers R.A., Nesbit M.E., Leonard A.S., et al. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. *Cancer* 1979; 43 (4): 1389–410.
- Furtado S.V., Ghosal N., Hegde A.S. Calvarial malignant melanotic neuroectodermal tumour of infancy presenting with widespread intracranial metastasis. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: e170–3.
- Hered R.W., Smithwick W., Sandler E., Goldstein J.D. Orbital melanotic neuroectodermal tumor of infancy successfully treated with chemotherapy and subtotal excision. *J AAPOS* 2007; 11: 504–5.
- Woessmann W., Neugebauer M., Gossen R., Blütters-Sawatzki R., Reiter A. Successful chemotherapy for melanotic neuroectodermal tumor of infancy in a baby. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 198–9.
- Neven J., Hulsbergen-van der Kaa C., Groot-Loonen J., de Wilde P., Merckx M. Recurrent melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a proposal for treatment protocol with surgery and adjuvant chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 493–6.
- Shokry A., Briner J., Makek M. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. *Pediatr Pathol* 1986; 5: 217–23.
- Navas Palacios J.J. Malignant melanotic neuroectodermal tumor: light and electron microscopic study. *Cancer* 1980; 46: 529–53.
- Block J.C., Waite D.E., Dehner L.P., Leonard A.S., Ogle R.G., Gatto D.J. Pigmented neuroectodermal tumor of infancy. An example of rarely expressed malignant behavior. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 279–85.
- Faria J., Batista B.N., Sennes L.U., Longo M., Danila A.H., Ferreira M.C. Mandibular reconstruction with a fibular osteocutaneous free flap in an 8-month-old girl with a 12-year follow-up. *Microsurgery* 2014; 34: 51–3.
- Nicosia G., Spennato P., Aliberti F., Cascone D., Quaglietta L., Errico M.E., Muto M., Ionna F., Cinalli G. Giant melanotic neuroectodermal tumor of infancy (melanotic progonoma) of the head and neck: report of a malignant case. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19 (5): 538–45. DOI: 10.3171/2016.11.PEDS16509
- Derache A.F., Rocourt N., Delattre C., Vinchon M., Orbach D., Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques mélanotiques infantiles: état actuel des connaissances. *Bull Cancer* 2014; 101: 626–36.
- Kumari T.P., Venugopal M., Mathews A., Kusumakumary P. Effectiveness of chemotherapy in melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 199–206.
- Rachidi S., Sood A.J., Patel K.G., Nguyen S.A., Hamilton H., Neville B.W., Day T.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 1946–56.
- Chrcanovic B.R., Gomez R.S. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy of the jaws: an analysis

- of diagnostic features and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.08.006
29. Retna Kumari N., Sreedharan S., Balachandran D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: a case report. *J Indian Soc Pediatr Prev Dent* 2007; 25: 148–51.
 30. Soles B.S., Wilson A., Lucas D.R., Heider A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1358-1363
 31. Pontes F., de Souza L.L., Uchoa D.C., Joaquim A., do Nascimento L.S., da Mata Rezende D.D., Pontes H. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of the jaw bones: update on the factors influencing survival and recurrence. *Head Neck* 2018; 40: 2749–56.
 32. Manojlović S., Virag M., Lukšić I., Müller D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: report of two cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: e103–7.
 33. Selim H., Shaheen S., Barakat K., Selim A.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: review of literature and case report. *J Pediatr Surg* 2008; 43: E25–9.
 34. Barrett A.W., Morgan M., Ramsay A.D., Farthing P.M., Newman L., Speight P.M. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 688–98.
 35. Gaiger de Oliveira M., Thompson L.D., Chaves A., Rados P.V., da Silva Lauxen I., Filho M.S. Management of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 207–12.
 36. Mosby E.L., Lowe M.W., Cobb C.M., Ennis R.L. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 886–94.
 37. Madrid C., Aziza J., Hlali A., Bouferrache K., Abarca M. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: A case report and review of the aetiopathogenic hypotheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 15 (5): e739–42.
 38. Piperi E.P., Rake S.A., Tosios K.I., Tosios K.I., Vasilopoulou E.E., Rake A.P., et al. Mandibular melanotic neuroectodermal tumor of infancy treated conservatively with enucleation. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 685–8.
 39. Hoshina Y., Hamamoto Y., Suzuki I., Nakajima T., Ida-Yonemochi H., Saku T. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the mandible: Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 594–9.
 40. Krishnamurthy A., Vaidhyathan A., Majhi U. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy arising in the mandible. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 368–72.
 41. Eckardt A., Swennen G., Teltzrow T. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy involving the mandible: 7-year follow-up after hemimandibulectomy and costochondral graft reconstruction. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 349–54.
 42. Ahmed J., Chuckwulobelu R., Sebire N.J., Hartley B., Dunaway D.J. Hemimandibulectomy and autologous costochondral rib graft reconstruction for a case of melanotic neuroectodermal tumour of infancy arising within the mandible. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 2007; 2: 189–93.
 43. Nakatsuka T., Harii K., Yamada A., Yonehara Y., Takato T., Kawahara N., et al. Immediate free flap reconstruction for head and neck pediatric malignancies. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 594–9.
 44. Weizman N., Gil Z., Wasserzug O., Amir A., Gur E., Margalit N., Fliss D.M. Surgical ablation and free flap reconstruction in children with malignant head and neck tumors. *Skull Base* 2011; 21: 165–70.
 45. Arnold D.J., Wax M.K., Microvascular Committee of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Pediatric microvascular reconstruction: a report from the Microvascular Committee. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 848–51.
 46. Genden E.M., Buchbinder D., Chaplin J.M., Lueg E., Funk G.F., Urken M.L. Reconstruction of the pediatric maxilla and mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 293–300.
 47. Jacob L.M., Dong W., Chang D.W. Outcomes of reconstructive surgery in pediatric oncology patients: review of 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2563–9.