

Созревание нейробластомы в ганглиозно-клеточную опухоль после проведенного лечения

М.В. Рыжова¹, О.Г. Желудкова², Л.В. Шишкина¹, Л.А. Никулина¹, Т.Н. Панина¹,
А.Г. Меликян¹, Ю.В. Кушель¹, М.А. Краснова¹, М.Ю. Землянский¹, Д.А. Мошчев¹,
Л.А. Исраелян¹, В.Н. Шиманский¹, У.Б. Махмудов¹, Д.В. Сидоркин¹, В.В. Карнаухов¹,
Г.Л. Кобяков¹, О.В. Абсаямова¹

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» РАМН, Москва

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контакты: Марина Владимировна Рыжова MRizhova@nsi.ru

Дифференцировка опухолевых клеток в более зрелые формы может происходить в недифференцированных или плохо дифференцированных опухолях, таких как медуллобластомы с повышенной нодулярностью и нейробластомы. Мы представляем 2 случая созревания нейробластомы в ганглионейробластому через 5 мес после химиотерапии у 2-летней девочки и через 3 года после лучевой терапии у 16-летней девушки.

Ключевые слова: нейробластома, ганглионейробластома, созревание опухоли после лечения

Posttreatment neuroblastoma maturation to ganglionic cell tumor

M.V. Ryzhova¹, O.G. Zheludkova², L.V. Shishkina¹, L.A. Nikulina¹, T.N. Panina¹,
A.G. Melikyan¹, Yu.V. Kushel¹, M.A. Krasnova¹, M.Yu. Zemlyansky¹, D.A. Moshchev¹,
L.A. Israyelyan¹, V.N. Shimansky¹, U.B. Makhmudov¹, D.V. Sidorkin¹, V.V. Karnaukhov¹,
G.L. Kobayakov¹, O.V. Absalyamova¹

¹N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health Russia, Moscow

Tumor cells can differentiate into more mature forms in undifferentiated or poorly differentiated tumors, such as medulloblastomas with increased nodularity, as well as neuroblastomas. The authors describe 2 cases of neuroblastoma maturation into ganglioneuroblastoma 5 months after chemotherapy in a 2-year-old girl and 3 years after radiotherapy in a 16-year-old girl.

Key words: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, posttreatment tumor maturation

Введение

Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли центральной нервной системы (ПНЭО ЦНС) представляют собой гетерогенную группу новообразований, построенных из недифференцированных нейроэпителиальных клеток, способных к различной дифференцировке, в том числе: нейрональной, астроцитарной, эпендимарной, мышечной и меланотической [1]. Для ПНЭО характерно начало заболевания в детском возрасте и агрессивное клиническое поведение, но в редких случаях возможно созревание низкодифференцированных клеток в ганглиозно-клеточные опухоли под влиянием химио- или лучевой терапии. Это явление описано для демонстрирующей исключительно нейрональную дифференцировку супратенториальной нейробластомы и так называемой «мозжечковой нейробластомы» — медуллобластомы с экстенсивной нодулярностью (medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN) [1–4].

За более чем 10-летний период (2000–2011 гг.) в отделе патологии анатомии ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН было диагностировано всего 2 случая созревания нейробластомы в высокодифференцированную ганглионейробластому.

Клинический случай 1. Девочка 2 лет 11 месяцев была госпитализирована в ФГБУ «НИИ НХ» РАМН для удаления остаточной части опухоли. Из анамнеза известно, что в возрасте двух с половиной лет возникли первые симптомы опухоли головного мозга, далее через месяц от начала заболевания девочка была оперирована по поводу опухоли левой теменной области. После она получила 3 курса полихимиотерапии.

В ФГБУ «НИИ НХ» РАМН было проведено тотальное удаление хорошо отграниченной от мозговой ткани и плотно сращенной с фалксом остаточной опухоли левой затылочной доли (спустя 5 мес после первичной операции).

Патоморфологическое исследование препаратов от первой операции выявило низкодифференцированную злокачественную опухоль с большим количеством митозов, наличием нейробластических розеток, небольшими очагами глиальной дифференцировки, пролиферацией эндотелия в некоторых сосудах и единичными ганглиозными клетками (рис. 1).

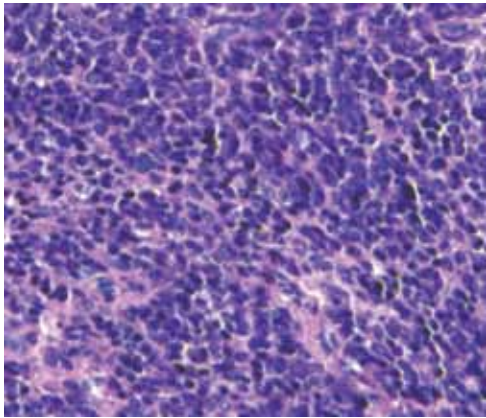


Рис. 1. Клинический случай 1 — первичная опухоль. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Низкодифференцированная злокачественная опухоль

Проведенное иммуногистохимическое исследование показало тотальную ядерную экспрессию VAF-47, что позволило исключить атипичскую тератоидно-рабдоидную опухоль. Также в опухолевых клетках была выявлена положительная экспрессия синаптофизина (рис. 2), очаговая экспрессия нейрофиламентов и глиофибрилярного кислого антигена GFAP.

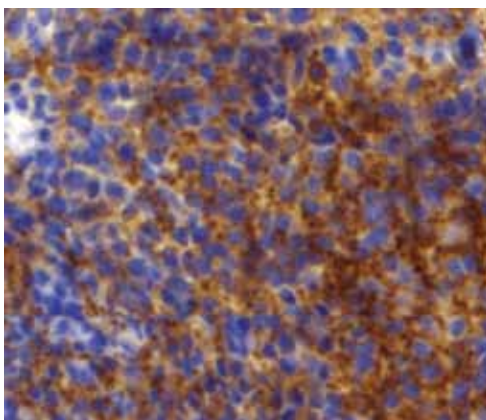


Рис. 2. Клинический случай 1 — первичная опухоль. Увеличение $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование показывает выраженную экспрессию синаптофизина

Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 около 10–15 %. Флуоресцентная гибридизация *in situ* с некоммерческой самостоятельно изготовленной в условиях отделения молекулярной генетики German Cancer Research Center in the Helmholtz Association, Heidelberg, Germany и любезно предоставленной профессором

А.Г. Коршуновым и немецкими коллегами двухцветной пробой: FITC-меченой пробой 634C1 к локусу 19q13.42 и контрольной диоксигенин-меченой пробой 2659N к локусу 19p13 не выявила наличия амплификации локуса 19q13.42, что исключило эмбриональную опухоль с обилием нейропиля и истинными розетками. Была диагностирована примитивная нейроэктодермальная опухоль PNET/нейробластома с единичными ганглиозными клетками.

Препараты от 2-й операции демонстрировали опухоль, представленную преимущественно скоплениями ганглиозных клеток и единичными небольшими участками, построенными из низкодифференцированных клеток (рис. 3 и 4).

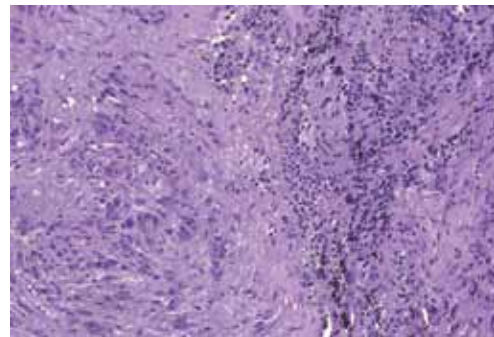


Рис. 3. Клинический случай 1 — опухоль после лечения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. Скопления ганглиозных клеток и единичные участки, построенные из низкодифференцированных клеток

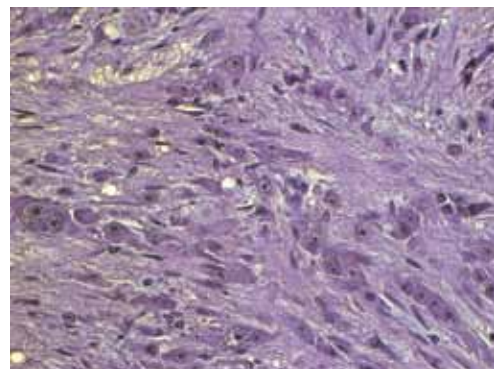


Рис. 4. Клинический случай 1 — опухоль после лечения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Крупные ганглиозные клетки со светлым ядром и видимыми ядрышками

Иммуногистохимическое исследование выявило тотальную ядерную экспрессию VAF-47, положительную экспрессию синаптофизина (рис. 5) и очаговую экспрессию глиофибрилярного кислого антигена GFAP. Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 в ганглиозных клетках около 5–6 %, в единичных небольших скоплениях низкодифференцированных клеток — около 7–8 %. Морфологическая картина в препаратах от 2-й операции более всего соответствовала ганглионейробластома.

Материал от обеих операций был исследован методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, которая

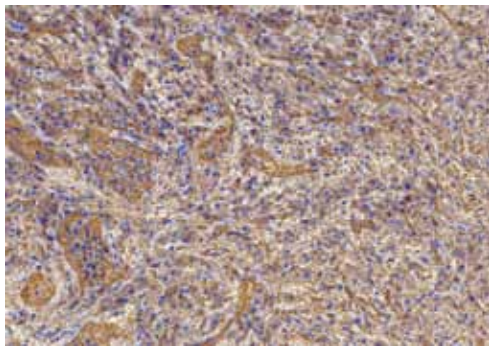


Рис. 5. Клинический случай 1 — опухоль после лечения. Увеличение $\times 100$. Иммуногистохимическое исследование показывает выраженную экспрессию синаптофизина в ганглиозных клетках и в низкодифференцированных участках опухоли

не выявила амплификаций генов *MYC*, *MYCN*, *EGFR*, *PDGFRA*, а также количественных изменений на хромосомах 6 и 17.

Клинический случай 2. Шестнадцатилетняя девушка поступила в ФГБУ «НИИ НХ» РАМН с жалобами на беспокоящие ее в течение полутора месяцев сильные головные боли, тошноту и рвоту и была оперирована по поводу опухоли правого бокового желудочка (гистологический диагноз — низкодифференцированная злокачественная опухоль без иммунофенотипической дифференцировки). В анамнезе у пациентки отмечалась травма головы, полученная ею в младенческом возрасте и осложнившаяся возникновением судорог тонического характера с потерей сознания, беспокоивших пациентку до 3-летнего возраста.

После операции больная получила курс лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50 Гр. Через 3 года пациентка отметила появление слабости в левой верхней конечности, прогрессирующей до левостороннего гемипареза в течение 1 мес и снижение уровня сознания до глубокого оглушения/сопора через 2 мес. Проведенная компьютерная томография выявила опухоль в области правого бокового желудочка, состоящую из множественных узлов и отшнуровывание нижнего рога и части треугольника бокового желудочка. Было проведено субтотальное удаление кистозной относительно отграниченной от мозга большой опухоли правой височно-теменно-затылочной области.

Далее было рекомендовано проведение следующего режима химиотерапии: цисплатин 25 мг/м^2 — 30 мг внутривенно капельно с 1-го по 4-й дни курса, этопозид 80 мг/м^2 — 100 мг внутривенно капельно с 1-го по 4-й дни курса и циклофосфан 600 мг/м^2 — 700 мг внутривенно капельно в 4-й день курса с совместным проведением противорвотной терапии и контролем показателей крови.

Через год после операции повторного удаления опухоли пациентка была оперирована в 3-й раз по поводу опорожнения опухолевой кисты правой теменно-височной области. При осмотре стенок кисты в области подкорковых узлов выявлялась опухоль с большим количеством

сосудов на ее поверхности. При попытке ее удаления возникало диффузное кровотечение. Учитывая характер заболевания, известную гистологическую природу и локализацию опухоли от удаления ее из глубинных отделов правого полушария головного мозга решено отказаться. На сегодняшний день мы, к сожалению, не обладаем катamnестическими данными об этой пациентке.

Патоморфологическое исследование препаратов от первой операции выявило мелко круглоклеточную опухоль с большим количеством митозов, обилием тонкостенных сосудов, с пролиферацией эндотелия некоторых сосудов, с очагами кровоизлияний и некрозов без псевдопапиллярных структур (рис. 6). Проведенное иммуногистохимическое исследование не выявило экспрессии синаптофизина, нейрон специфической енолазы (NSE), глиофибрилярного кислого белка (GFAP), поэтому был поставлен диагноз низкодифференцированная злокачественная опухоль без иммунофенотипической дифференцировки.

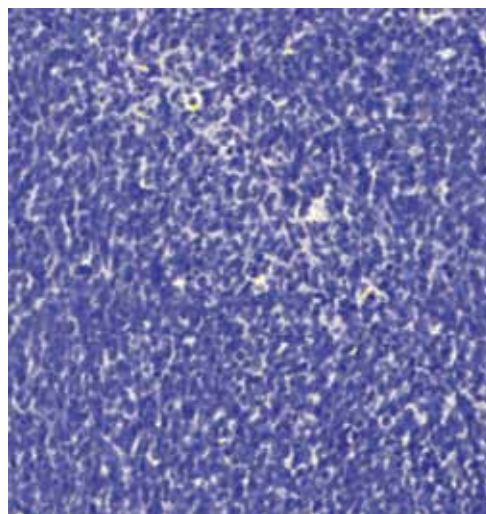


Рис. 6. Клинический случай 2 — первичная опухоль. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Низкодифференцированная злокачественная опухоль

В препаратах от 2-й операции опухоль представляла собой кластеры мелких округлых голуберных клеток, заключенных между потоками розового нейропиля (рис. 7).

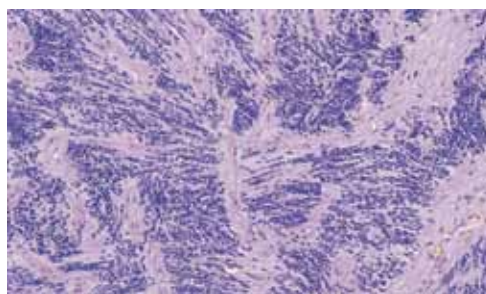


Рис. 7. Клинический случай 2 — опухоль после лечения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. Скопления мелких округлых клеток, заключенные между потоками розового нейропиля

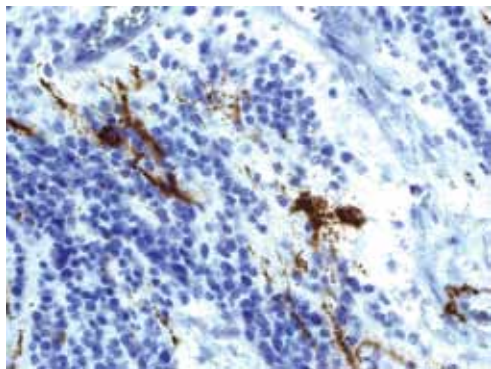


Рис. 8. Клинический случай 2 — опухоль после лечения. Увеличение $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование показывает экспрессию синаптофизина в немногочисленных ганглиозных клетках

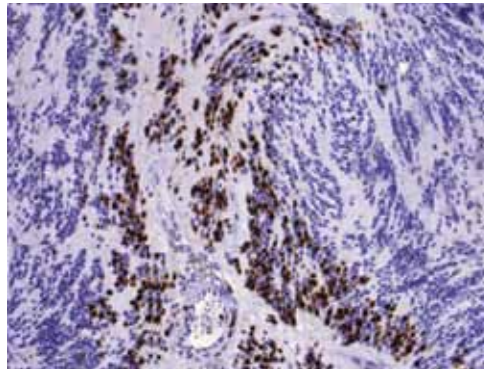


Рис. 9. Клинический случай 2 — опухоль после лечения. Увеличение $\times 100$. Иммуногистохимическое исследование показывает очагово высокий индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67

Среди низкодифференцированных клеток встречались единичные крупные ганглиозные клетки со светлыми ядрами и видимыми ядрышками. Также опухоль содержала большое количество тонкостенных сосудов, немногочисленные очаги некрозов на фоне тромбированных сосудов, скопления кальцификатов и мелкие кисты. Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию синаптофизина в немногочисленных ганглиозных клетках (рис. 8) и очагово высокий индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 (рис. 9). Была диагностирована высококодифференцированная ганглионейробластома.

Первичная и рецидивная опухоли были исследованы методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, которая не выявила количественных изменений на хромосомах 2p, 4q, 6q, 7q, 8p и 17.

Обсуждение

Созревание опухоли в более дифференцированный вариант является довольно редким явлением, этот про-

цесс наиболее характерен для MBEN [3, 5], но описан также и для нейробластом [4, 6, 7], метастазов нейробластом [8], незрелых тератом и даже глиобластомы [9].

Работы отечественных ученых [10, 11] посвящены в основном нейробластомам забрюшинного пространства и их вызреванию в ганглионевромы.

Немногочисленные приведенные в мировой литературе наблюдения, касающиеся созревания низкодифференцированных клеток супратенториальных нейробластом, описывают опухоли у маленьких детей в возрасте младше 3 лет. Один из наших клинических случаев — эволюция нейробластомы в ганглионейробластому у 16-летней девушки — уникален, но несколько не приближает нас к пониманию того, что лежит в основе процесса дифференцировки клеток в более зрелые формы: внутренние биологические свойства опухолевых клеток или воздействие цитотоксических, индуцирующих созревание клеток химиотерапевтических препаратов или лучевой терапии [3, 5, 7, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (eds.). WHO classification of tumours of the central nervous system. IARC: Lyon, 2007; p. 141–149.
2. Burger P.C., Scheithauer B.W. Tumors of the central nervous system. AFIP atlas of tumor pathology Series 4 Fascicle 7. Edited by Silverberg S.G. American Registry of Pathology. Washington, DC, 2007; p. 251–294.
3. Giangaspero F., Perilongo G., Fondelli M.P. et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. J Neurosurg 1999;91:971–7.
4. Torres L.F., Grant N., Harding B.N., Scaravilli F. Intracerebral neuroblastoma. Report of a case with neuronal maturation and long survival. Acta Neuropathol 1985;68(2):110–4. Abstract only.
5. Chelliah D., Sarfo-Poku C.M., Stea B.D. et al. Medulloblastoma with extensive nodularity undergoing post-therapeutic maturation to a gangliocytoma: a case report and literature review. Pediatric Neurosurgery 2010;46:381–4.
6. de Chadarevian J.P., Montes J.L., O'Gorman A.M., Freeman C.R. Maturation of cerebellar neuroblastoma into ganglioneuroma with melanosis. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. Cancer 1987; 59(1):69–76. Abstract only.
7. Ogita S., Tokiwa K., Arizono N., Takahashi T. Neuroblastoma: incomplete differentiation on the way to maturation or morphological alteration resembling maturity? Oncology 1988;45(3):148–52. Abstract only.
8. Rozmus J., Langer M., Murphy J.J., Dix D. Multiple persistent ganglioneuromas likely arising from the spontaneous maturation of metastatic neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:151–3.
9. Jeibmann A., Hasselblatt M., Pfister S. et al. From glioblastoma to gangliocytoma: an unforeseen but welcome shift in biological behavior. J Neurosurg Pediatrics 2009;4:475–8.
10. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и соавт. Нейрогенные опухоли средостения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(4):3–12.
11. Федякова Ю.С., Мень Т.Х., Валентей Л.В., Поляков В.Г. Нейробластома у детей в городе Москве: популяционное исследование. Дет онкол 2008;2:50–3.