

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы

А.М. Сулейманова¹, С.С. Озеров², В.Ю. Рошин², Н.С. Грачёв², Н.А. Большаков², А.Е. Друй², Г.В. Терещенко²,
Д.М. Коновалов², Г.Б. Сагоян¹, Т.В. Шаманская², Д.Ю. Качанов², С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова aminasuleymanova313@gmail.com

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНЭО) относится к редким опухолям с неопределенным биологическим поведением. Наиболее часто МНЭО локализируются в области головы и шеи. Стандартом терапии является радикальное хирургическое удаление опухоли, что зачастую сопряжено с высокими рисками тяжелых послеоперационных осложнений за счет локализации опухоли. В случае метастатической, местно-распространенной формы заболевания или в случае развития рецидивов используются альтернативные методы лечения, включающие химиотерапию, лучевую терапию. Целью данной публикации является изучение клинических и морфологических характеристик опухоли, оценка эффективности различных вариантов лечения, а также описание 2 клинических случаев МНЭО у детей раннего возраста.

Ключевые слова: меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев, редкие опухоли, дети, меланотическая прогенома, доброкачественные опухоли

Для цитирования: Сулейманова А.М., Озеров С.С., Рошин В.Ю., Грачёв Н.С., Большаков Н.А., Друй А.Е., Терещенко Г.В., Коновалов Д.М., Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):44–53.

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review

A.M. Suleymanova¹, S.S. Ozerov², V.Yu. Roshchin², N.S. Grachev², N.A. Bolshakov², A.E. Druy², G.V. Tereshchenko²,
D.M. Kononov², G.B. Sagoyan¹, T.V. Shamanskaya², D.Yu. Kachanov², S.R. Varfolomeeva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) is a rare type of tumor with uncertain clinical behavior. The tumor commonly occurred in the head and neck region. Radical surgical resection is the standard of treatment, which is often associated with high risks of severe postoperative complications due to tumor localization. Alternative methods of treatment including chemotherapy/radiotherapy are used in metastatic, locally advanced and relapsed cases of MNTI. **The aim of this study** was to analyze clinical and morphological characteristics of the tumor, evaluate the effectiveness of various treatment options, and to describe two clinical cases of MNTI.

Key words: melanotic neuroectodermal tumor of infancy, rare tumor, children, melanotic progonoma, benign tumor

For citation: Suleymanova A.M., Ozerov S.S., Roshchin V.Yu., Grachev N.S., Bolshakov N.A., Druy A.E., Tereshchenko G.V., Kononov D.M., Sagoyan G.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):44–53.

Информация об авторах (на момент написания статьи все авторы являлись сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург отделения онкологии и детской хирургии, главный научный сотрудник отдела нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Gagara3@yandex.ru

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Н.С. Грачёв: д.м.н., врач-онколог, заведующий отделением онкологии и детской хирургии, руководитель группы хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии отдела хирургии и анестезиологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Н.А. Большаков: врач-ортопед-травматолог отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

А.Е. Друй: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-druj@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Г.В. Терешенко: к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru
 Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 Т.В. Шаманская: к.м.н., ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors (at the time of writing, all authors were collaborators of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia)

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
 S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Chief Researcher of the Department of Neurooncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Gagara3@yandex.ru
 V.Yu. Roshin: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery Unit of the Department of Surgery and Anesthesiology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
 N.A. Bolshakov: Orthopedic and Traumatologist of the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
 A.E. Druj: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr-druj@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.tereshchenko@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru
 G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research & Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540
 S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

А.М. Сулейманова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка списка литературы
 С.С. Озеров, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков: литературное редактирование, описание клинических случаев, предоставление литературных данных, предоставление данных о хирургическом этапе терапии
 В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов: предоставление данных гистологической и иммуногистохимической картин опухолей с их описанием
 А.Е. Друй: литературное редактирование, проведение и анализ данных молекулярно-генетического исследования
 Г.В. Терешенко: предоставление данных визуализации и их описание
 Г.Б. Сагоян: предоставление катamnестических данных пациентов
 Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, литературное редактирование

Authors' contributions

A.M. Suleymanova: scientific publications review and analysis, data analysis, writing the text of the manuscript, composing a resume, preparing the list of the references
 S.S. Ozerov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov: article editing, description of the clinical cases, submitting scientific publications, description of the surgical treatment
 V.Yu. Roshin, D.M. Konovalov: submitting histology and immunohistochemistry data
 A.E. Druj: molecular genetic research and data analysis
 G.V. Tereshchenko: submitting imaging data and the description
 G.B. Sagoyan: submitting follow-up data
 D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, article editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / *Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / *Funding.* The study was performed without external funding.

Введение

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНЭО) — редкий вид опухоли, происходящей из клеток нервного гребня и характеризующийся быстрым инфильтративным ростом [1]. МНЭО наиболее часто возникает у детей первого года жизни, но также может встречаться и у детей старшего возраста [2].

В большинстве случаев МНЭО локализуется в области головы и шеи, однако описаны случаи локализации процесса в центральной нервной системе (ЦНС), мягких тканях, яичке, придатке яичка, средостении, бедренной кости и т. д. [3–5]. Исторически для описания МНЭО использовались различные синонимы, такие как пигментная амелобластома, опухоль сетчатки, меланотическая эпителиальная одонтома. Стоит отметить, что термин «меланотическая прогенома» до настоящего времени широко используется для описания данного вида опухоли. Несмотря на противоречия в номенклатуре, МНЭО имеет характерную клиническую и морфологическую картину, что в свою очередь облегчает диагностику заболевания. Согласно Международной классификации болезней в онкологии (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) МНЭО относится к доброкачественным опухолям, однако в ряде случаев заболевание может протекать клинически, как злокачественный процесс с быстрым инфильтративным ростом, нарушением функции органов, разрушением костных структур. Примерно в 3 % случаев могут встречаться отдаленные метастазы [6, 7].

Основной метод лечения локализованных форм заболевания — хирургическое удаление опухоли. В случае метастатической, местно-распространенной формы и в случае развития рецидивов используются альтернативные методы лечения, такие как полихимиотерапия (ПХТ) и/или лучевая терапия (ЛТ), которые показали свою эффективность в нескольких опубликованных работах [8–10].

Целью настоящей публикации является изучение клинических и морфологических характеристик опухоли у пациентов с верифицированным диагнозом МНЭО в условиях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Проведена оценка эффективности различных вариантов лечения, а также приведено описание 2 клинических случаев МНЭО у детей раннего возраста.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным на базе лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

диагнозом МНЭО за период с 01.2012 по 05.2019 г. (89 мес).

В анализ включены 6 пациентов: 4 больных получили все лечение или один из этапов мультимодальной терапии в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и 2 консультативных случая.

Диагноз установлен на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований согласно критериям классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. Гистологически при окраске гематоксилином и эозином (ГИЭ) оценивали фиброзную строму, эпителиоидный и нейробластический компоненты опухоли. Для ИГХ-исследования использовались следующие маркеры: panCK AE1/AE3 (Панцитокератин), CK 19, синаптофизин (Synaptophysin), хромогранин А (Chromogranin A), CD99, Melan A, PS100 и НМВ-45 (Human Melanoma Black), а также Ki-67 в качестве маркера индекса пролиферации.

Всем пациентам проводилась оценка результатов инструментальных методов обследования, включая компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографии. Для оценки статуса гена *BRAF* проведено молекулярно-генетическое исследование методом капельной цифровой полимеразной цепной реакции (кцПЦР).

Оценивался объем проведенной терапии: ПХТ, локальный контроль (хирургическое лечение и/или ЛТ). Для оценки объема операции использовалась следующая классификация: R0 — микроскопически радикальная операция; R1 — микроскопически нерадикальная; R2 — макроскопически нерадикальная операция. Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с МНЭО.

Результаты

В исследование включены 6 пациентов за период с 01.2012 по 02.2019 г. Медиана возраста на момент развития первых симптомов составила 5,5 мес (диапазон — 2,5–29 мес), тогда как медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 6 мес (диапазон — 3,5–31 мес). Распределение по полу выглядело следующим образом — мальчики:девочки — 1:1 (таблица).

Клиническая картина была неспецифичной и зависела от локализации опухоли. Наиболее часто образование обнаруживалось родителями случайно при осмотре ребенка. Во всех случаях отмечалось быстрое увеличение размеров опухоли, при этом общее состояние пациентов не страдало. При пальпации образование имело плотную структуру, в половине случаев отмечалось изменение окраски кожных покровов над образованием. Наиболее часто образование локализовалось в области верхней челюсти — 3/6 (50 %), в 2/6 (33 %) — в височной области и в 1/6 (17 %) — в мягких тканях левого бедра.

Клинические и ИГХ-характеристики пациентов с МНЭО
 Clinical and immunohistochemical characteristics of patients with MNTI

Пациент <i>Patient</i>	Пол <i>Gender</i>	Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) <i>Age at time of diagnosis (months)</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИГХ <i>Immunohistochemical</i>		Статус <i>BRAF-V600E</i>	Операция <i>R0/R1/R2 Operation R0/R1/R2</i>	Лечение <i>Treatment</i>	Наблюдение (мес) <i>Observation (month)</i>
				<i>panCK, PS100, HMB-45</i>	<i>Синаптофизин А, хромогранин А, Synaptophysin, Chromogranin A</i>				
1	Ж F	5,5	Мягкие ткани левого бедра <i>Soft tissue of the left thigh</i>	+ – +	+ –	Отрицательный <i>Negative</i>	R0	–	62,2
2	М	31	Височная область <i>Temple area</i>	+ + +	– +	Отрицательный <i>Negative</i>	R2	ПХТ, ЛТ <i>Chemotherapy/radiotherapy</i>	9,2
3	М	3	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – +	+ +	Отрицательный <i>Negative</i>	R2	–	13,4
4	М	7	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – +	+ –	Отрицательный <i>Negative</i>	R1	–	9,6
5	Ж F	6	Верхняя челюсть <i>Maxilla</i>	+ – –	– +	Отрицательный <i>Negative</i>	R1	–	Неизвестно <i>Lost to follow-up</i>
6	Ж F	4	Височная область <i>Temple area</i>	Не проводилось		Отрицательный <i>Negative</i>	R2	–	84,7

Всем пациентам проведено КТ/МРТ-сканирование с контрастным усилением. Проведение КТ было полезным для определения вовлечения костных структур, степени ремоделирования костной ткани, тогда как МРТ-сканирование позволяло оценить внекостный компонент опухоли. Ни у одного пациента данных за наличие отдаленных метастазов получено не было.

Всем больным проведено хирургическое лечение: 1/6 – R0-резекция, 2/6 – R1-резекция, 3/6 – R2-резекция.

ЛТ выполнена 1 пациенту, при этом суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,4 Гр, разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр. Облучение проводилось в режиме классического фракционирования: 1 раз в день, 5 дней в неделю.

Гистологическая картина при окрашивании ГИЭ имела характерные особенности: наличие фиброколлагеновой стромы, окружающей эпителиоидный и нейробластический компоненты опухоли. Во всех случаях отмечалось наличие пигмента в цитоплазме эпителиоидных клеток. ИГХ-исследование было проведено в 5/6 случаях. Эпителиоидные клетки экспрессировали эпителиальные и меланоцитарные маркеры: 5/5 – pan CK (AE1/AE3), 4/5 – HMB-45 и 1/5 – PS100. Нейробластические клетки экспрессировали синаптофизин в 3/5 и хромогранин А в 3/5 наблюдениях. Экспрессия Ki-67 составила в среднем 20 % (диапазон от 0 до 70 %) (см. таблицу).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом цкПЦР ни у одного пациента не было обнаружено мутации *V600E* в гене *BRAF*.

Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 13,4 мес (диапазон – 9,2–84,7 мес). Пять пациентов живы, в 4 случаях после выполнения R1/R2-резекции не отмечено прогрессирования заболевания. Один пациент потерян из-под наблюдения.

Клинический случай № 1

Ребенок Д., 2011 г. р., поступил в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 4 месяцев в связи с наличием объемного образования правой височной области.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с 3-месячного возраста, когда родители заметили быстро увеличивающееся в размерах образование в правой височной области. По данным проведенного обследования по месту жительства (рентгенография черепа) выявлено неоднородное затемнение в лобно-височной области справа.

При поступлении в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева тяжесть состояния пациента была обусловлена наличием объемного образования правой височной области, самочувствие выражено не страдало. При пальпации образование безболезненное, костной плотности, размерами 5 × 6 см, кожа над образованием с синюшным оттенком. Образование деформировало надбровную область и латеральную стенку правой орбиты, отмечалась инфильтрация тканей верхнего века правого глаза (рис. 1). В неврологическом статусе дефицита не отмечено, сухожильные рефлексы живые, симметричные. Движения глаз в полном объеме. Лабораторно признаков опухолевой активности не отмечено, все показатели в пределах референсных значений.



Рис. 1. Клиническая картина. Объемное образование правой височной области, деформирующее надбровную область и латеральную стенку правой орбиты, инфильтрация тканей верхнего века правого глаза

Fig. 1. Clinical presentation. Right temporal region lesion which is deforming the superciliary region and the lateral wall of the right orbit with infiltration of the upper eyelid of the right eye

По результатам КТ головного мозга и костей черепа с контрастным усилением определялось массивное объемное образование в правой лобно-теменно-височной области, неправильной формы, размерами $6,0 \times 5,7 \times 6,3$ см (объем — 112 см^3). Образование было преимущественно интракраниальным компонентом неоднородной структуры (за счет множественных гиперденсивных включений), при этом внутренняя кортикальная пластинка резко утолщена, склерозирована (гиперостоз). Отмечалась резкая деформация контура мозгового черепа. МРТ позволила подтвердить наличие массивного компонента опухоли в правой височной области, неоднородной структуры преимущественно низкого сигнала на нативных изображениях (рис. 2).

В целях гистологической верификации и определения тактики дальнейшей терапии выполнена открытая биопсия образования правой височной области. Морфологические характеристики и иммунофенотип опухоли в большей степени соответствовали МНЭО. Принимая во внимание доброкачественный характер образования, низкую химиочувствительность, принято решение о проведении хирургического удаления опухоли.

На первом этапе выполнена ангиография с эндовазкулярной окклюзией артерий опухоли, с последующим удалением образования. Интраоперационно по периферии опухоль представляла собой толстую, пористую кость с плотноэластичным компонентом в центре. После удаления образования отмечалось формирование полости больших размеров. По данным визуализации в послеоперационном периоде (КТ головного мозга и костей черепа с контрастным усилением) отмечалось наличие остаточного компонента опухоли в области крыла клиновидной кости размерами $4,2 \times 0,9 \times 2,7$ см (объем — $5,3 \text{ см}^3$) с формированием кистозной полости. Через 3 мес от проведения операции данных за увеличение остаточного компонента опухоли получено не было, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

Через 8 мес наблюдения у пациента верифицирован острый лимфобластный лейкоз, VII-иммуновариант. Была проведена терапия согласно протоколу ALL-MB-2008 для промежуточной группы риска, в настоящий момент ребенок находится в ремиссии. За время наблю-

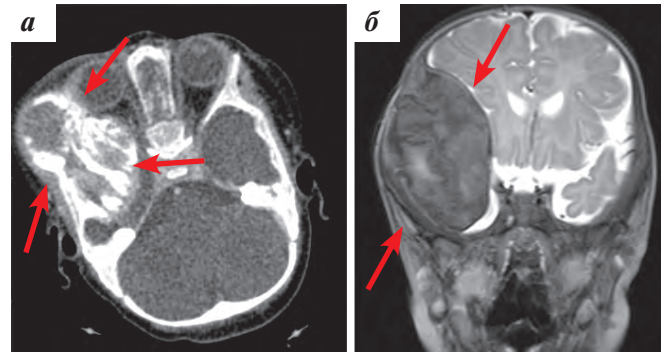


Рис. 2. Рентгенологическая картина: а — КТ головного мозга с контрастным усилением. Определяется массивное объемное образование в правой лобно-теменно-височной области размерами $6,0 \times 5,7 \times 6,3$ см (объем — 113 см^3), которое преимущественно представлено мягкотканым компонентом неоднородной структуры за счет множественных гиперденсивных включений; б — МРТ головного мозга с контрастным усилением. В правой височной области в проекции чеши основной, височной, лобной и теменной костей, а также крыла основной кости определяется образование неправильной формы размерами $6,2 \times 5 \times 7,2$ см (объем — 117 см^3). Образование неоднородной структуры, преимущественно низкого сигнала на нативных изображениях, умеренно, неоднородно накапливающее контрастное вещество

Fig. 2. Radiological presentation: а — CT scans of the brain with contrast enhancement. A massive lesion is determined in the right fronto-parietal-temporal region with dimension of $6.0 \times 5.7 \times 6.3 \text{ cm}$ (volume — 113 cm^3). The lesion predominantly represented by the soft-tissue component of the heterogeneous structure, due to multiple hyperintense inclusions; б — MRI of the brain with contrast enhancement. The lesion with irregular shape is determined in the right temporal region, with dimensions of $6.2 \times 5 \times 7.2 \text{ cm}$ (volume — 117 cm^3). The mass is heterogeneous, with a low signal in native images and with heterogeneous contrast enhancement

дения отрицательной динамики со стороны остаточного компонента опухоли не отмечалось, размеры образования без динамики — $4,2 \times 0,9 \times 2,7$ см (объем — $5,3 \text{ см}^3$).

Через 84 мес от момента хирургического вмешательства ребенку проведена пластика сложного дефекта черепа. Дефект закрыт индивидуально изготовленной по стереолитографической модели титановой пластиной. Послеоперационный период протекал гладко. Длительность наблюдения составила 87 мес.

Клинический случай № 2

Ребенок С., 2013 г. р., болен с возраста 4 месяцев, когда родители заметили образование в области средней и нижней трети левого бедра, которое в динамике постепенно увеличивалось, при этом общее состояние ребенка не страдало.

В связи с выявленным образованием пациент госпитализирован в стационар по месту жительства для дообследования. По данным инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование мягких тканей, МРТ мягких тканей с контрастным усилением) выявлено образование в области переднезадней поверхности средней трети мягких тканей левого бедра размерами $2,9 \times 2,4 \times 2,6$ см (общий объем — $9,5 \text{ см}^3$). Образование располагалось подкожно, в толще жировой клетчатки, без капсулы. Инвазии в прилежащие структуры и мышцы бедра не отмечено (рис. 3). При цветовом доплеровском картировании регистрировался кровоток в виде единичных цветовых локусов. Лабораторно признаков опухолевой активности не отмечено.

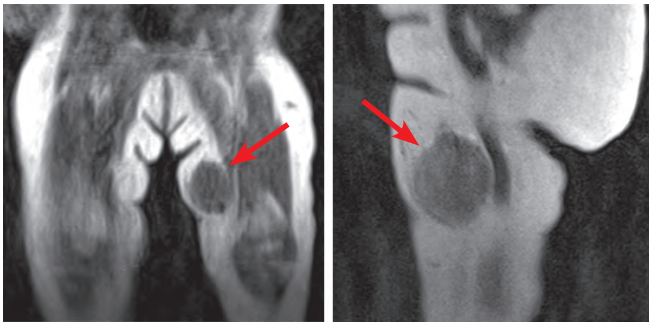


Рис. 3. МРТ мягких тканей бедра с контрастным усилением. По передне-внутренней поверхности мягких тканей средней трети левого бедра определяется округлое образование с четкими контурами размерами $2,9 \times 2,4 \times 2,6$ см (объем — $9,5$ см³). Образование оттесняет мышцы бедра, не прорастая их

Fig. 3. MRI of the soft tissues of the thigh with contrast enhancement. The rounded formation with clear contours of $2.9 \times 2.4 \times 2.6$ cm in size (volume — 9.5 cm³) is determined on the anteromedial surface of the soft tissues of the left thigh. The mass pushes the thigh muscles without invading them

В стационаре по месту жительства выполнена операция в объеме удаления образования внутренней поверхности левого бедра. Интраоперационно оно имело капсулу, спаянную с клетчаткой, и располагалось на мышцах, не прорастая их. Образование удалено в пределах здоровых тканей.

Макроскопически опухоль имела округлую форму с капсулой, диаметром 3 см. На разрезе ткань серо-черно-синюшного цвета хрящевой плотности. Микроскопически опухоль состояла из 2 типов клеток: 1-й тип — крупные эпителиоидные клетки со светлой цитоплазмой, при этом часть клеток содержала гранулы бурого пигмента. Клетки образовывали гнезда, альвеолярные и псевдожелезистые структуры в грубоволокнистой строме. Клетки 2-го типа были представлены скоплениями мелких, рыхло лежащих нейробластоматозных клеток с округлым гиперхромным ядром (рис. 4). Однако оценить радикальность хирургического вмешательства не представлялось возможным. Эпителиоидные клетки экспрессировали рапСК и белок НМВ-45. Мелкие нейробластоматозные опухолевые клетки экспрессировали нейронспецифическую енолазу, синаптофизин (Synaptophysin). Маркер пролиферативной активности Ki-67 определялся на 20 % опухолевых клеток (рис. 5). Таким образом, принимая во внимание гистологическое строение и иммунофенотип опухоли, а также клинические данные, установлен диагноз МНЭО.

Ребенок госпитализирован в отделение хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики дальнейшего ведения.

По данным проведенного МРТ-исследования мягких тканей нижней конечности, в области первичной опухоли определялись послеоперационные изменения размерами $1,8 \times 2,3 \times 1$ см, равномерно накапливающие контрастный препарат, на фоне которых судить о наличии остаточного компонента опухоли не представлялось возможным.

Через месяц от инициального хирургического лечения выполнена повторная операция с иссечением постопера-

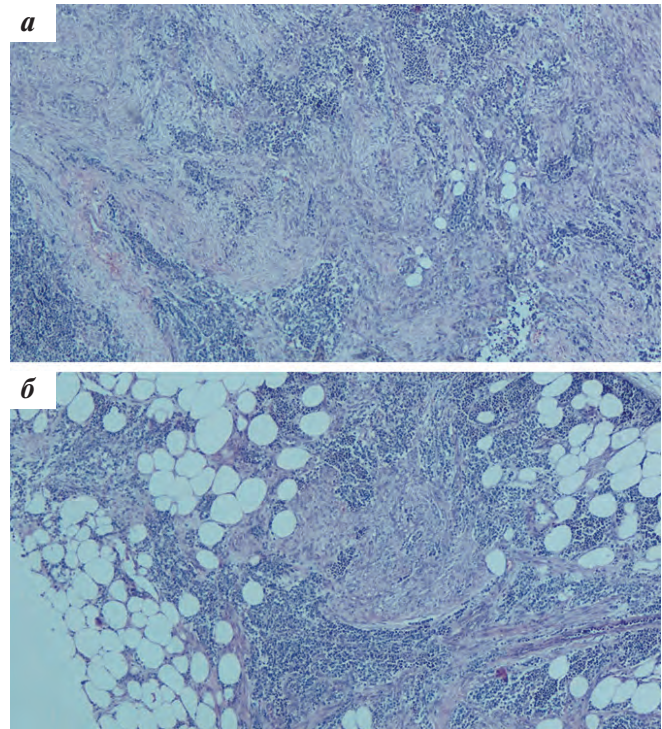


Рис. 4. Гистологическая картина опухоли (окраска ГИЭ): а — $\times 100$, б — $\times 200$. Неопластическая ткань имеет сложное гистологическое строение и состоит из нескольких типов клеток. В фиброзной строме располагаются группы, гнезда и тяжи крупных эпителиальных клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлой формы и содержат мелкоглыбчатый хроматин. Цитоплазма содержит мелкие гранулы темно-коричневого пигмента. Второй тип клеток представлен полями более мелких элементов с морфологией нейробластов

Fig. 4. Histological picture of the tumor (colored with hematoxylin and eosin): а — $\times 100$, б — $\times 200$. Neoplastic tissue consists of several types of cells. There are nests and cords of large epithelial cells with an average nuclear-cytoplasmic ratio in the fibrous stroma. The nuclei are round-shaped and contain chromatin. The cytoplasm includes small granules of dark brown pigment. The second cell type is represented by fields of smaller elements with the morphology of neuroblasts

ционных рубцовых тканей с зонами, накапливающими контраст по данным МРТ, и биопсией ипсилатеральных паховых лимфатических узлов. Гистологически опухолевые клетки в доставленном материале не определялись.

Учитывая гистологический тип опухоли, радикальность хирургического лечения, отсутствие данных за наличие отдаленных метастазов, пациент оставлен под динамическим наблюдением. Длительность наблюдения составила 62 мес, пациент жив без признаков заболевания.

Обсуждение

МНЭО — редкая опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом, наиболее часто поражающая область головы и шеи и характеризующаяся быстрым ростом у детей в возрасте первых 2 лет жизни [1].

В 1918 г. Krombcher впервые описал образование, схожее по своим морфологическим характеристикам с МНЭО [11].

Исторически с учетом отсутствия четкого понимания гистогенеза данного новообразования для обозначения МНЭО использовалось большое количество терминов, к наиболее частым из них относились:

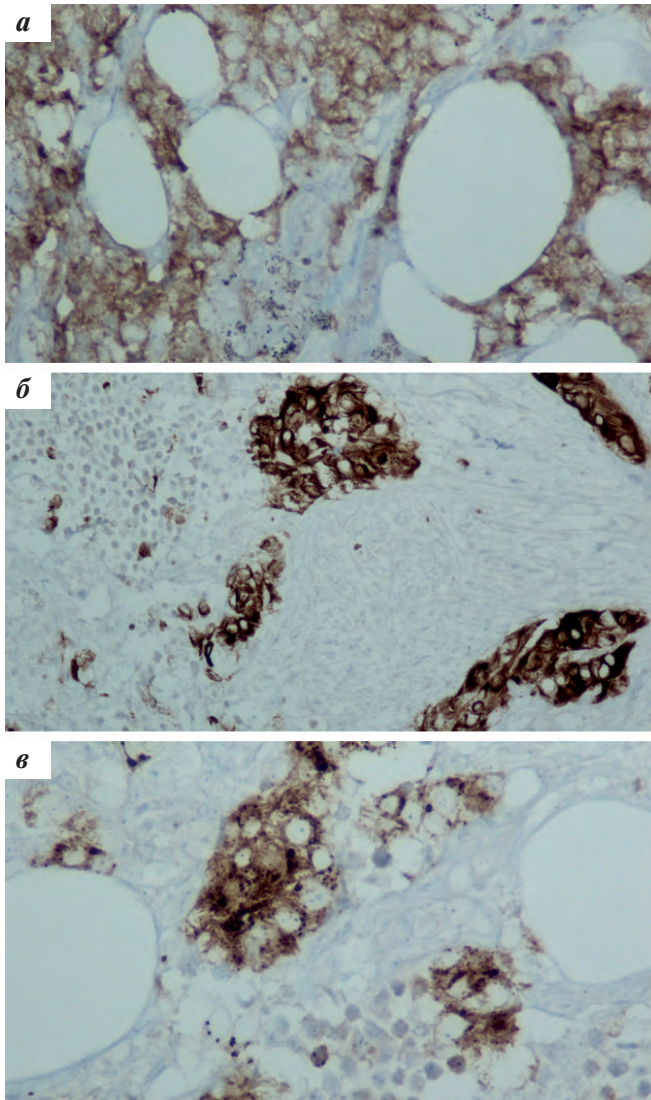


Рис. 5. Иммуногистохимическая картина: а – позитивные реакции с нейробластическими (синаптофизин (Synaptophysin)) и эпителиоидными (panCK (AE1/AE3), HMB-45) маркерами; б, в – позитивные реакции с эпителиальными клетками

Fig. 5. Immunohistochemical analysis: а – immunohistochemistry showed expression of neuroblastic (synaptophysin) and epithelioid (panCK (AE1/AE3), HMB-45) markers; б, в – positive reactions with epithelial cells

меланотическая прогерома, пигментная амелобластома, опухоль сетчатки, меланотическая эпителиальная одонтома, врожденная меланоканцинома [12].

Е.Д. Vorello et al. в 1966 г. первыми использовали термин МНЭО. В своей работе они предложили теорию происхождения данного новообразования из клеток нервного гребня, опираясь на высокий уровень экскреции ванилилминдальной кислоты, по аналогии с повышенными ее показателями у пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой, гистогенез которых связан с происхождением из клеток нервного гребня. Кроме того, данное открытие позволило объяснить наличие в опухоли 2 популяций клеток – меланоцитарных и примитивных нейроэктодермальных, они также происходят из нервного гребня [13].

Учитывая редкость данного вида опухоли и трудности диагностики МНОЭ, сведения об эпидемиоло-

гии этого заболевания крайне скудные. Так, группой исследователей проведено крупное ретроспективное исследование, в котором проанализированы 472 случая МНЭО, зарегистрированные в международной литературе за период с 1918 по 2013 г. Распределение по локализации выглядело следующим образом: верхняя челюсть – 279/472 (62,2%), кости основания черепа – 70/472 (15,6%), нижняя челюсть – 35/472 (7,8%). При этом медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,5 мес [14]. Интракраниальные или с поражением вещества головного мозга МНЭО встречаются реже и составляют 6,1% описанных наблюдений (полушария головного мозга, мозжечок, шишковидная железа).

В 92% случаев МНЭО регистрируются у детей первого года жизни [15], что подтверждают собственные данные, медиана возраста в нашей когорте пациентов составила 6 мес. В научной литературе описаны 5 случаев врожденной МНЭО. При распределении по полу, как правило, присутствует превалирование лиц мужского пола, тогда как в нашей когорте число больных мужского и женского пола было одинаковым.

В настоящее время в научной литературе нет данных, указывающих на наличие предрасполагающих факторов к развитию данного типа опухоли. В частности, МНЭО не входят в число опухолей, встречающихся при синдроме Ли–Фраумени или других генетически обусловленных синдромах, таких как мутации в гене ретинобластомы (*RBI*), нейрофиброматоз или синдром Беквита–Видемана. В связи с этим стоит подчеркнуть уникальность клинического случая развития острого лимфобластного лейкоза у пациента с МНЭО, приведенного нами выше.

Клиническая картина при МНЭО неспецифична и зависит от локализации опухоли. Обращает на себя внимание наличие объемного образования, безболезненного при пальпации, высокой плотности, которое может сопровождаться отеком близлежащих тканей. Кожные покровы над образованием могут иметь синюшный оттенок, а со стороны слизистых оболочек вплоть до темно-синего окрашивания с блестящей поверхностью. Несмотря на доброкачественный характер образования, МНЭО может характеризоваться агрессивным клиническим течением, что проявляется быстрым ростом опухоли. Такое ее поведение на первом этапе позволяет думать об истинно злокачественных опухолях, таких как рабдомиосаркома и т. д.

При МНЭО не существует специфических диагностических маркеров. В некоторых публикациях сообщается о повышении уровня метаболитов катехоламинов в моче, что может наблюдаться у пациентов с нейробластомой. В обзоре В. Kruse-Lösler et al. уровень метаболитов катехоламинов в моче был повышен у 5/29 (17%) пациентов, при этом повышение уровня катехоламинов в плазме крови отмечалось у 4/17 (23%) больных. Уровни катехоламинов в плазме или в моче не зависели от первичной локализации опухоли

и, по-видимому, не коррелировали с повышенным риском рецидива или метастазирования [2].

Рентгенологически МНЭО имеют характерные признаки. При проведении КТ образование имеет экспансивный рост, отмечаются признаки разрушения кортикальной пластинки кости, формирование спикул и периостальной реакции. Мякотканый компонент имеет гиперденсивные характеристики, что связано с накоплением пигмента. Схожую картину можно видеть на изображениях при проведении МРТ – гиперинтенсивные участки на T1- и T2-взвешенных изображениях [16, 17].

При проведении гистологического исследования макроскопически МНЭО представляют собой плотную, дольчатую ткань. В зависимости от содержания пигмента опухоль может иметь сине-черный оттенок [18]. Микроскопически она состоит из островков маленьких круглых опухолевых клеток на фоне фиброколлагеновой стромы. Характерным признаком МНЭО является двойная популяция клеток, состоящая из эпителиоидных меланин-продуцирующих клеток и примитивных нейрогенных клеток в окружении фиброколлагеновой стромы. Клетки могут образовывать гнезда и псевдоальвеолярные структуры. Как правило, меланин-продуцирующие клетки расположены по периферии, тогда как нейрогенные клетки находятся в центральных отделах [19]. Меланин-продуцирующие клетки имеют эпителиоидную, многоугольную или кубовидную форму, для них характерно наличие обильной эозинофильной цитоплазмы с содержанием гранул меланина. Нейрогенная популяция состоит из небольших примитивных клеток с высоким ядерным и цитоплазматическим соотношением. Для них характерны круглые ядра с редко встречающимися включениями хроматина, картина «соль с перцем». Митотическая активность, как правило, невысокая, наличие зон некроза нехарактерно [20].

Для постановки диагноза МНЭО важно проведение ИГХ-исследования. Оба типа клеток характеризуются наличием экспрессии виментина и нейронспецифической енолазы. Эпителиоидные клетки обычно позитивны при окрашивании на цитокератин и маркеры дифференцировки меланоцитов, таких как НМВ-45 и дофамин-β-гидроксилаза [21, 22]. Нейрогенные клетки экспрессируют синаптофизин и имеют отрицательную реакцию с антителами к цитокератину. В ряде случаев может отмечаться положительная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка [21, 23]. Обе популяции клеток, как правило, отрицательны в отношении PS100. В редких случаях отмечается экспрессия маркеров мышечной линии дифференцировки (десмин, гладкомышечный актин и миогенин), что, в свою очередь, может способствовать ошибочному диагнозу – рабдомиосаркома. D.F. de Souza et al. в своей работе провели оценку экспрессии нескольких белков клеточного цикла (белок p53 – TP53, E3 убиквитин-протеиновая

лигаза – MDM-2, циклин D1 – Cyclin D1, циклин A – Cyclin A и ядерный антиген пролиферирующих клеток – PCNA). Было показано, что эпителиоидные клетки имели экспрессию Cyclin D1, Cyclin A, PCNA и MDM-2 [24]. Основываясь на данном наблюдении, были сделаны выводы, что эти клетки обладают наибольшей пролиферативной активностью. Экспрессия MDM-2 также важна для понимания биологического поведения и развития опухоли, поскольку, будучи протоонкогеном, MDM-2 взаимодействует с белком P53, ингибируя его функцию. Кроме того, было продемонстрировано, что меланин-продуцирующие клетки характеризуются высокой экспрессией PCNA (40–50 %), что подтверждает их высокий пролиферативный потенциал [24].

В нашем исследовании гистологическая картина во всех случаях имела характерное двухкомпонентное строение с наличием фиброзной стромы. При этом эпителиоидный компонент экспрессировал маркеры меланоцитарной дифференцировки (НМВ-45) в 80 % и рапСК (AE1/AE3) – во всех случаях. Опираясь на собственные данные, достоверно судить о влиянии гистологического типа опухоли (преобладание того или иного компонента) на прогноз и течение заболевания не представляется возможным, однако французская группа исследователей в своей работе сделала предположение, что гистологические характеристики опухоли не коррелируют с агрессивным течением заболевания [25].

В настоящее время в отношении МНЭО не идентифицированы характерные молекулярно-генетические маркеры. В работе С.С. Gomes et al. было показано, что в одном из 3 исследованных случаев обнаружена мутация *BRAF-V600E*, характерная для злокачественной меланомы кожи [26]. В исследовании, проведенном нами, ни в одном из 6 наблюдений мутации *BRAF-V600E* обнаружено не было. Также в литературе описаны случаи с потерей гетерозиготности и делецией 1p, увеличением копий 7q у пациента с преобладанием нейробластического компонента опухоли [27] и наличием инактивирующей мутации в гене *CDKN2A*. Секвенирование рибонуклеиновой кислоты (РНК) при этом выявило наличие перестройки с участием гена *RPLP1* и кластера микроРНК *C19MC* у пациента с локализацией процесса в малоберцовой кости [28].

Дифференциальный диагноз МНЭО включает в себя целый ряд злокачественных новообразований, имеющих схожую гистологическую картину. К ним относятся: нейробластома, неходжкинская лимфома, саркома Юинга, альвеолярная рабдомиосаркома, злокачественная меланома кожи и светлоклеточная саркома мягких тканей.

Основным методом лечения МНЭО на сегодняшний день является ее хирургическое удаление [29]. Однако в связи с частой локализацией процесса в области головы и шеи проведение радикального хирургического лечения зачастую невозможно. Согласно данным французской группы исследовате-

лей, лишь в 18 % случаев удалось добиться R0-резекции, при этом локализация процесса в большинстве случаев приходилась на область верхней челюсти, что подтверждают и собственные данные. Стоит отдельно подчеркнуть, что данное исследование подвергло сомнению результаты предыдущих публикаций о неблагоприятном значении нерадикальной R1/R2-резекции у пациентов с МНЭО. Так, у 1 больного на фоне проведения ПХТ отмечалась прогрессия заболевания, тогда как после хирургического лечения в объеме R2-резекции удалось добиться стабилизации процесса, без признаков прогрессии за все время наблюдения. Собственные данные подтверждают это, ни у одного из 3 пациентов с R1/R2-резекцией/наличием остаточного компонента опухоли за весь период наблюдения не отмечено прогрессии заболевания. Однако для получения статистически значимых выводов необходимо проведение исследования на большей когорте больных.

Стандартных подходов к терапии нерезектабельных форм МНЭО в настоящий момент не существует. В научной литературе описаны попытки проведения ПХТ как единственной опции терапии и/или в сочетании с ЛТ [30, 31]. В обзоре A.F. Derache et al. приведены данные о 437 зарегистрированных с 1980 г. пациентах с МНЭО, при этом только 27 (6 %) из них получали дополнительные опции терапии: в 18/27 случаях проводилась только ПХТ, в 5/27 – ПХТ в сочетании с ЛТ и 3 больных получали только ЛТ. Из 24 пациентов, получавших ПХТ, 19 больных с сохранением остаточного компонента опухоли после нерадикальной операции получали неоадьювантную ПХТ и 5 пациентам после радикальной операции (в случае отсутствия остаточного компонента опухоли) проводилась адьювантная ПХТ. Учитывая гистологические характеристики опухоли (наличие нейробластов), в качестве препаратов для проведения ПХТ использовались доксорубин, винкристин, циклофосамид, этопозид и карбоплатин [14], которые применяют в протоколе лечения пациентов с нейробластомой [25, 32].

В группе пациентов, получавших неоадьювантную ПХТ ($n = 19$), отмечалось сокращение объема опухоли от 10 до 75 % от инициального размера в 8 случаях. Полный ответ был достигнут в 2/19 (11 %) наблюдениях, частичный ответ – в 9/19 (47 %), стабилизация заболевания – в 3/19 (16 %) и прогрессия заболевания была отмечена у 5/19 (26 %) пациентов. Таким образом, частота объективных ответов у данной группы больных составила 58 %. Медиана наблюдения у 5 пациентов с сохранением полной ремиссии составила 25,5 мес [14].

Из 6 проанализированных нами пациентов только в 1 случае была проведена ПХТ (в составе – этопозид,

карбоплатин и ифосфамид), при этом после 3 курсов ПХТ удалось добиться стабилизации процесса, в дальнейшем больному была проведена ЛТ, однако сокращения опухоли не произошло.

Частота рецидивов заболевания колеблется в пределах от 15 до 28 % [23, 25, 33]. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: возраст на момент постановки диагноза, пол, локализация опухоли в верхней челюсти и нерадикальное хирургическое лечение [2, 33], однако четких критериев для определения неблагоприятного течения заболевания нет. A.W. Barrett et al. в своей публикации предположили, что показатели митотической активности (более 2 фигур митоза на 10 полей зрения), индекс пролиферации Ki-67, превышающий 25 %, и наличие позитивной реакции к CD99 были связаны с более агрессивным поведением опухоли [22]. Также, по мнению некоторых авторов, считается, что преобладание нейробластического компонента в опухоли связано с более агрессивным течением заболевания и высоким риском развития локального рецидива [25]. Интересно, что возраст на момент постановки диагноза является прогностически неблагоприятным показателем, согласно данным крупного ретроспективного исследования. Было показано, что дети с верифицированным в течение первых 2 месяцев жизни диагнозом рецидивировали с большей вероятностью в течение 6 мес и имели более низкую бессобытийную выживаемость. В то время как пациенты, которым диагноз был установлен в возрасте 4–5 месяцев и старше, имели минимальный риск развития рецидива [14]. Однако исследование французской группы подвергло сомнению это наблюдение, тем самым подчеркивая необходимость проведения исследований с включением большего числа пациентов [25].

Выводы

Данное исследование демонстрирует крайне редкую частоту встречаемости МНЭО, тем не менее необходимо включение данного вида опухоли в дифференциально-диагностический ряд у детей раннего возраста, особенно с локализацией процесса в области головы и шеи ввиду быстрого и инфильтративного ее роста.

Радикальное хирургическое удаление является методом выбора. Стандартизованных подходов к терапии пациентов с нерезектабельной и метастатической МНЭО не существует. Роль ПХТ и ЛТ до конца не определена. Кроме того, для понимания биологического поведения опухоли и повышения эффективности терапии необходимо изучение молекулярно-генетического профиля МНЭО на большей когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics, malignant soft tissue tumors, vol. 149. Lyon: IARC Press, 2005.
- Kruse-Lösler B., Gaertner C., Bürger 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(2):204–16. PMID: 16876064. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.010.
- Stowens D., Lin T.H. Melanotic progonoma of the brain. *Hum Pathol* 1974;5(1):105–13. doi: 10.1016/s0046-8177(74)80104-8.
- Elli M., Aydin O., Pinarli F.G., Dagdemir A., Dabak N., Selcuk M.B., Acar S. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of the femur. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):579–86. PMID: 16928653. doi: 10.1080/08880010600812561.
- Choi I.S., Kook H., Han D.K., Baek H.J., Jung S.T., Lee J.H., Park J.G., Hwang T.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the femur: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(12):854–7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815815ae.
- Batsakis J.G. Pathology consultation: melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:128–9. PMID: 3028235. doi: 10.1177/000348948709600132.
- 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. PMID: 28291424. doi: 10.3171/2016.11.PEDS16509.
- Kumari T.P., Venugopal M., Mathews A., Kusumakumary P. Effectiveness of chemotherapy in melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(3):199–206. PMID: 16020102. doi: 10.1080/08880010590921450.
- Hered R.W., Smithwick W. 4th, Sandler E., Goldstein J.D. Orbital melanotic neuroectodermal tumor of infancy successfully treated with chemotherapy and subtotal excision. *J AAPOS* 2007;11(5):504–5. PMID: 17532239. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.03.010.
- Cohen B.H., Handler M.S., De Vivo D.C., Garvin J.H. Jr, Hays A.P., Carmel P. Central nervous system melanotic neuroectodermal tumor of infancy: value of chemotherapy in management. *Neurology* 1988;38(1):163–4. PMID: 2827053. doi: 10.1212/wnl.38.1.163-a.
- Krombecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwulste. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol.* 1918;64:165–97.
- Lurie H.I. Congenital melanocarcinoma, melanotic adamantinoma, retinal anlage tumor, progonoma, and pigmented epulis of infancy. *Cancer* 1961;14(5):1090–1108. doi: 10.1002/1097-0142(196109/10)14:5<1090.
- 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(2):196–206. doi: 10.1002/1097-0142(196602)19:2<196::aid-cnrcr2820190210>3.0.co;2-6.
- Derache A.F., Rocourt N., Delattre C., Vinchon M., Orbach D., Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques melanotiques infantiles: etat actuel des connaissances. *Bull Cancer* 2014;101:e626–36. doi: 10.1684/bdc.2014.1985.
- Sapru B.L., Jeyaraj P., Mukherjee B. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Med J Armed Forces India* 2002;58(3):253–6. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80142-3.
- Haque S., McCarville M.B., Sebire N., McHugh K. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: CT and MR findings. *Ped Radiol* 2012;42:e699–705. doi: 10.1007/s00247-011-2339-1.
- Suzuki C., Maeda M., Matsushima N., Takamura M., Matsubara T., Taki W., Takeda K. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the skull: CT and MRI features. *J Neuroradiol* 2007;34(3):212–3. PMID: 17582497. doi: 10.1016/j.neurad.2007.04.006.
- Cates J.M.M., Coffin C.M. Neurogenic tumors of soft tissue. prospective of pediatric pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15(1suppl):62–107. PMID: 22420725. doi: 10.2350/11-03-1003-PB.1.
- Higashi K., Ogawa T., Onuma M., Usubuchi H., Imai Y., Takata I., Hidaka H., Watanabe M., Sasahara Y., Koyama S., Kure S., Katori Y. Clinicopathological features of melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2016;43(4):451–4. doi: 10.1016/j.anl.2015.10.010.
- Dehner L.P., Sibley R.K., Sauk J.J. Jr, Vickers R.A., Nesbit M.E., Leonard A.S., Waite D.E., Neeley J.E., Ophoven J. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a clinical, pathological, ultrastructural and tissue culture study. *Cancer* 1979;43(4):1389–410. PMID: 221089. doi: 10.1002/1097-0142(197904)43:4<1389::aid-cnrcr2820430429>3.0.co;2-v.
- Kapandia S.B., Frisman D.M., Hitchcock C.L., Ellis G.L., Popek E.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: clinicopathological, immunohistochemical, and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol* 1993;17(6):566–73. PMID: 8392815. doi: 10.1097/00000478-199306000-00004.
- 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(6):688–98. PMID: 12142876.
- Soles B.S., Wilson A., Lucas D.R., Heider A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(11):1358–63. doi: 10.5858/arpa.2018-0241-RA.
- de Souza D.F., Sendyk D.I., Seo J., da Fonseca E.V., Naclério-Homem M. da G., Deboni M.C. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the maxilla. *Case Rep Dent* 2013;2013:726815. doi: 10.1155/2013/726815.
- Moreau A., Galmiche L., Minard-Colin V., Rachwalski M., Belhous K., Orbach D., Joly A., Picard A., Kadlub N. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: a French multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46(2):201–6. doi: 10.1016/j.jems.2017.12.001.
- Gomes C.C., Diniz M.G., de Menezes G.H., Castro W.H., Gomez R.S. BRAFV600E Mutation in Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: Toward Personalized Medicine? *Pediatrics* 2015;136(1):e267–9. doi: 10.1542/peds.2014-3331.
- Neven J., Hulsbergen-van der Kaa C., Groot-Loonen J., de Wilde P.C., Merckx M.A. 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(4):493–6. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.02.001.
- Barnes D.J., Hookway E., Athanasou N., Kashima T., Oppermann U., Hughes S., Swan D., Lueerssen D., Anson J., Hassan A.B. A germline mutation of CDKN2A and a novel RPLP1-C19MC fusion detected in a rare melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. *BMC Cancer* 2016;16:629. doi: 10.1186/s12885-016-2669-3.
- Retna Kumari N., Sreedharan S., Balachandran D. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007;25(3):e148–51. PMID: 17951934.
- 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:e198–204. PMID: 12518354. doi: 10.1002/mpo.10135.
- Atkinson G.O. Jr, Davis P.C., Patrick L.E., Winn K.J., Ball T.I., Wyly J.B. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: MR findings and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 1989;20:e20–2. PMID: 2557574. doi: 10.1007/bf02010627.
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: Neuroblastoma treatment (PDQ®): health professional version. In: PDQ cancer information summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) [cited 2016 Jul 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>;2002.
- Rachidi S., Sood A.J., Patel K.G. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(10):1946–56. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.061.