

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

Композитная феохромоцитома у ребенка. Редкое наблюдение и обзор литературы

Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, И.В. Сидоров², С.А. Сардалова¹, М.В. Рубанская¹, А.С. Темный¹, О.А. Игнатенко¹, А.А. Одзарова¹, Д.М. Коновалов², О.Л. Косило³, А.П. Казанцев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Композитная феохромоцитома (КФ) – редкое злокачественное новообразование, встречающееся в различном возрастном диапазоне. Основным методом лечения феохромоцитомы является полное хирургическое удаление опухоли, тогда как в случае с нейробластомой используется терапия в зависимости от группы риска и могут применяться полихимиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга, лучевая терапия, иммунотерапия и терапия ¹³¹I-метайодбензилгуанидином. В связи с редкостью КФ стандартных подходов к системной терапии нет. Выбор тактики и объем лечения определяются по наиболее неблагоприятному компоненту опухоли. В данной статье представлен редкий случай КФ с низкодифференцированной нейробластомой левого надпочечника у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: редкие опухоли, феохромоцитома, нейробластома, детская онкология

Сагоян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 91–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

A clinical case of composite pheochromocytoma in a child and a literature review

G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, I.V. Sidorov², S.A. Sardalova¹, M.V. Rubanskaya¹, A.S. Temnyy¹, O.A. Ignatenko¹, A.A. Odzharova¹, D.M. Konovalov², O.L. Kosilo³, A.P. Kazantsev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Composite pheochromocytoma (CPH) is a rare malignant neoplasm that occurs in different age ranges. The main treatment for pheochromocytoma is a complete surgical removal of the tumor, while in the case of neuroblastoma, risk-adapted therapy is used, depending on the risk group, including chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, radiation therapy, immunotherapy and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy. Due to the rarity of CPH, there are no standard approaches to systemic therapy. The tactics and extent of treatment are determined according to the predominance of the tumor malignant component. This article presents a rare case of the development of composite pheochromocytoma with poorly differentiated neuroblastoma of the left adrenal gland in a 4-year-old child. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: rare tumors, pheochromocytoma, neuroblastoma, pediatric oncology

Sagoyan G.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 91–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

Композитная феохромоцитома (КФ) – редкая опухоль, состоящая из феохромоцитомы и другого опухолевого компонента, чаще всего представленного нейрогенной опухолью (нейробластома (НБ), ганглионейробластома (ГНБ), злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН)) [1, 2]. Стандартных подходов к терапии КФ в настоящее время нет и в большинстве своем это связано с недостаточным пониманием биологического потенциала опухоли, отсутствием

эпидемиологических данных, что, в свою очередь, обусловлено крайне низкой частотой встречаемости данной нозологии. В научной литературе описаны единичные клинические наблюдения КФ у детей [3–9].

В статье представлен редкий случай развития КФ с низкодифференцированной НБ левого надпочечника у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.01.2022
Принята к печати 15.02.2022

Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович, научный сотрудник, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.01.2022
Accepted 15.02.2022

Correspondence:

Garik B. Sagoyan, a researcher, a pediatric oncologist at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., болен с 4 лет, когда появились первые клинические симптомы в виде утомляемости, сонливости. В связи с нарастанием симптомов в течение 2 нед по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП), выявлено объемное новообразование левого надпочечника. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП с контрастным усилением (КУ) подтверждено наличие кистозно-солидного образования левого надпочечника размерами $6 \times 2,6 \times 6$ см (объем 48 см^3). Мониторинг артериального давления (АД) не проводился.

Пациент направлен в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении в клиническом статусе пациента обращали на себя внимание потливость, нервно-психическое возбуждение, тахикардия до 160 уд/мин, повышенное АД до 160/100 мм рт. ст., головная боль. Учитывая повышенное АД, была инициирована гипотензивная терапия препаратами из группы альфа-адреноблокаторов. При осмотре кожи выявлены единичные пятна «кофе с молоком» неправильной формы, размерами до 0,5 см.

В условиях НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пациенту проведено комплексное обследование.

Онкомаркеры: альфа-фетопроtein – 5,08 МЕ/мл (норма 0–12 МЕ/мл), нейронспецифическая енолаза (NSE) – 46,2 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), бета-хорионический гонадотропин < 1,2 мМЕд/мл (норма 0–3 мМЕд/мл), ферритин – 75,0 мкг/л (норма 6–60 мкг/л).

Производные катехоламинов в моче: повышение уровня ренина до 427,0 мМЕ/мл, метанефрина до 150,8 мкг/сут (норма 29,00–92,00 мкг/сут) и норметанефрина до 4308 мкг/сут (норма 34,00–169,00 мкг/сут).

Референс МСКТ ОБП с КУ, представленный с места жительства: в области левого надпочечника визуализируется опухоль размерами $6,5 \times 2,5 \times 6,0$ см (объем 52 см^3), неоднородной структуры за счет наличия гиподенсивных участков и кальцинатов, накопление контрастного вещества активное и неравномерное в солидном компоненте. Образование прилежит к диафрагме, хвосту поджелудочной железы, селезенке, верхнему полюсу почки (рисунок 1).

Магнитно-резонансная томография головного мозга с КУ: патологии и очаговых образований не выявлено.

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) с протоколом однофотонной эмиссионной

компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ): очагов патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлено.

Выполнена костномозговая пункция из 4 точек, по результатам которой опухолевые клетки обнаружены не были.

Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен предварительный клинко-рентгенологический диагноз: феохромоцитома левого надпочечника.

На фоне проведения гипотензивной терапии альфа-адреноблокаторами значимого эффекта в течение 10 дней достигнуто не было, сохранялась гипертензия до 140–150/90–100 мм рт. ст. Предпринята попытка смены гипотензивной терапии на бета-адреноблокаторы, однако ожидаемого эффекта не достигнуто.

В целях гистологической верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента, а также принимая во внимание стойкую рефрактерную артериальную гипертензию, принято решение о проведении на первом этапе хирургического лечения.

Через 2 нед от момента поступления пациента в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнен оперативный этап лечения: срединная лапаротомия, туморадреналэктомия, лимфаденэктомия (ипсилатеральные лимфатические узлы).

Артериальная гипертензия и тахикардия купировались на 2-е сутки после операции, в дальнейшем гипотензивная терапия не проводилась.

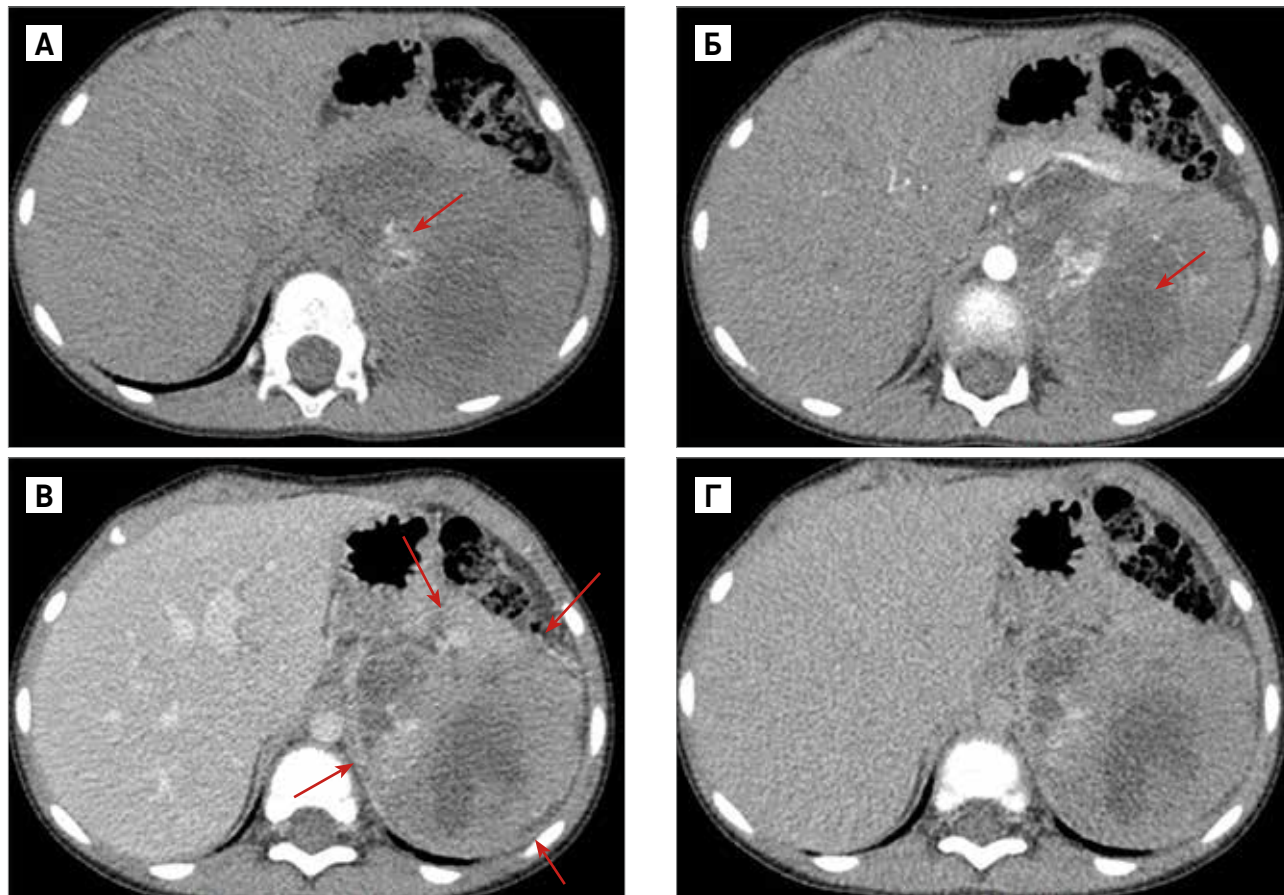
По данным гистологического заключения материал представлен фрагментами надпочечника с инвазивным ростом двухкомпонентной неопластической ткани. Первый компонент представлен солидным рыхлым скоплением клеток среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением с округлыми ядрами с тонкодисперсным хроматином. Клетки располагаются среди тонковолокнистой сети нейропиля. Просматриваются крупные кальцинаты, очаги некрозов. Митотическая и апоптотическая активность высокая. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия synaptophysin, chromogranin. Второй компонент (преобладающий) представлен солидными, компактно расположенными гнездовыми скоплениями клеток крупного и среднего размеров. Клетки имеют обильную эозинофильную гранулярную или светлую цитоплазму. Ядра овоидной формы, крупные, с крупноглыбчатым хроматином, местами просматривается одно крупное эозинофильное ядрышко. Описанные гнездовые скопления

Рисунок 1

МСКТ ОБП: в забрюшинном пространстве слева крупнобугристая опухоль, структура неоднородная за счет участков кальцинатной (А) и жидкостной (Б) плотности. Границы опухоли четкие не на всем протяжении (В, Г). Накопление контрастного препарата неравномерное

Figure 1

Multislice computed tomography (MSCT) of the abdominal organs: in the retroperitoneal space on the left, there is a large-tuberous tumor, the structure is heterogeneous due to the areas of calcification (A) and fluid (B) density. The boundaries of the tumor are clear not along its entire length (B, G). The accumulation of contrast agent is uneven



клеток окружены тонкими фиброваскулярными септами, где при иммуногистохимической реакции с антителом S100 фокально выявляются мелкие веретеновидные клетки (суспендоциты). Описанная неопластическая ткань со слабой тенденцией к формированию гнезд местами имеет диффузный неупорядоченный рост, такие поля занимают более 10% всего объема второго компонента. Визуализируются крупные сливные некрозы, веретеновидноклеточного опухолевого компонента не отмечается. Митотическая активность 9 фигур на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, встречаются патологические формы митозов. Ядерный плеоморфизм не выражен, как и гиперхромазия. Неопластическая ткань инвазирует прилегающую жировую клетчатку и капсулу. Отмечается наличие метастазов в лимфатические узлы. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD56, chromogranin, NGFR (Nerve Growth Factor Receptor, рецептор фактора роста нервов) (в описанных септах). Отсутствуют реакции с NSE, synaptophysin, vimentin. Пролиферативная активность по уровню экспрессии Ki-67 до 50%. Таким

образом, выявлены признаки, характерные для КФ (13 баллов по шкале оценки гистологических признаков феохромоцитомы надпочечников (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score, PASS)) с низкодифференцированной НБ с высоким индексом митоз-кариорексис (рисунки 2–5).

При цитогенетическом исследовании ткани опухоли (компонент НБ) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена делеция локуса 11q23, амплификации гена *MYCN* и делеции 1p36 не обнаружено.

Таким образом, ребенку был установлен клинический диагноз: КФ с НБ левого надпочечника, 2B-стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), L2-стадия по Международной системе стадирования групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS). Делеция 11q23.

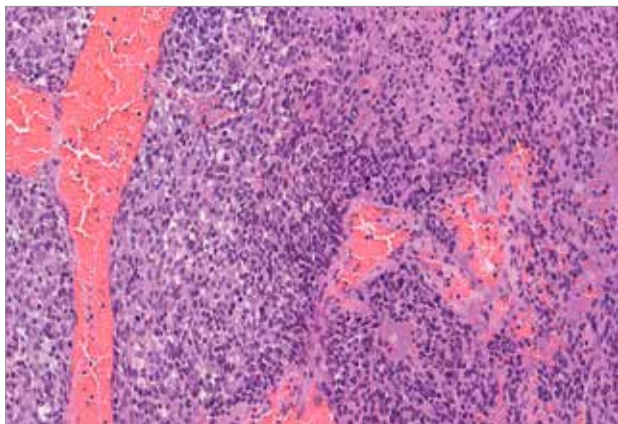
По данным МСКТ ОБП с КУ на 10-е послеоперационные сутки: данных за остаточный компонент опухоли нет. Отмечалась нормализация уровня метилированных производных катехоламинов в моче.

Рисунок 2

Двухкомпонентная опухоль. Первый компонент НБ (справа), второй компонент феохромоцитомы (слева). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 2

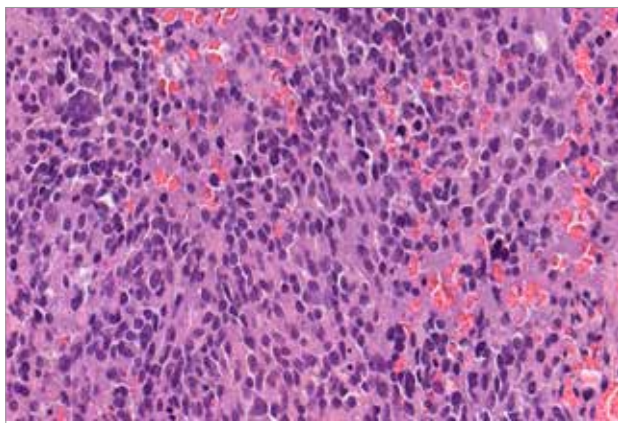
A two-component tumor. The first component is of neuroblastoma (on the right), the second component is of pheochromocytoma (on the left). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

**Рисунок 3**

Вид низкодифференцированной НБ: клетки мелкие с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, окружены нейропилом. Митотическая и апоптотическая активность высокая. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 3

View of poorly differentiated neuroblastoma: small cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, surrounded by neuropil. Mitotic and apoptotic activity is high. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$



С учетом редкости данного диагноза тактика дальнейшей терапии была обсуждена в рамках заочной консультации с профессором Н. Lode (Университетская клиника, Грайфсвальд, Германия). Учитывая стадию заболевания, радикальность операции, цитогенетические маркеры и отсутствие отдаленных метастазов, пациент оставлен под динамическим наблюдением.

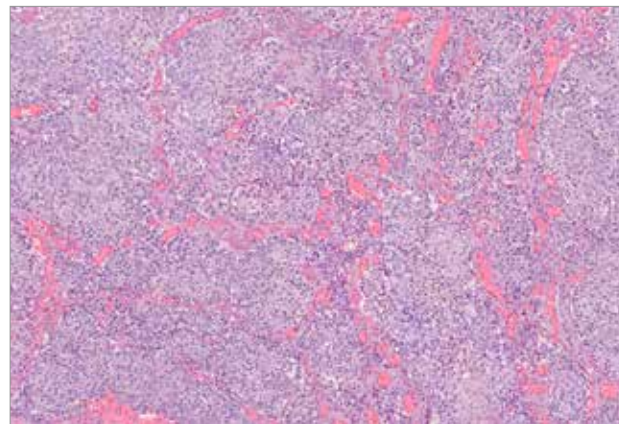
Принимая во внимание данные научной литературы, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости генетических синдромов, ассоциированных с КФ [10, 11], а также наличие у пациента косвенных признаков нейрофиброматоза 1-го типа (пятна «кофе

Рисунок 4

Вид феохромоцитомы. Неопластическая ткань организована в гнезда, которые разделены фиброваскулярными септами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 4

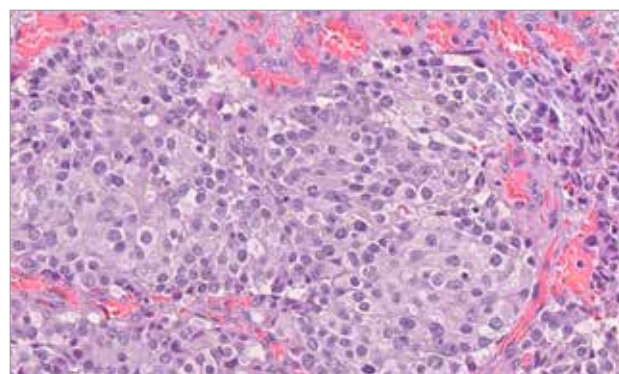
View of pheochromocytoma. The neoplastic tissue is organized into nests, which are separated by fibrovascular septa. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$

**Рисунок 5**

Клетки феохромоцитомы крупные, имеют эпителиоидный вид. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 5

The cells of pheochromocytoma are large and have an epithelioid appearance. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$



с молоком»), венозная кровь пациента направлена на молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), панель «Феохромоцитомы» (19 генов).

При контрольном обследовании через 3 мес от хирургического лечения выявлены признаки рецидива заболевания.

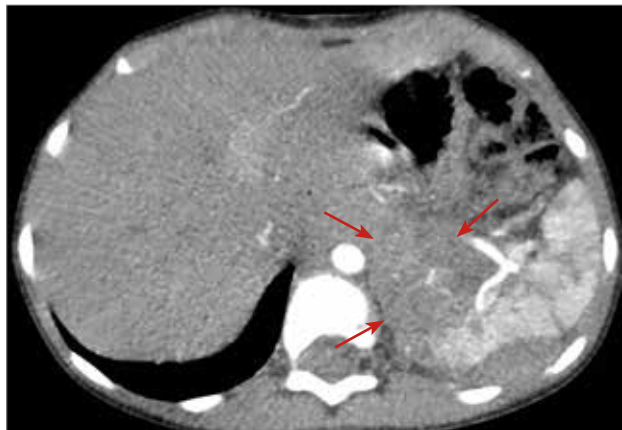
По данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП с КУ и позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ не выполнялась по техническим причинам) в ложе первичной опухоли выявлено образование размерами $8,9 \times 8,2 \times 10,0$ см (объем 379 см^3), метастатические очаги в легких и метастатическое поражение надключичных лимфоузлов (рисунки 6–8).

Рисунок 6

Компьютерная томограмма (КТ) ОБП: рецидив в ложе удаленной опухоли. Границы опухоли нечеткие, накопление контрастного препарата неравномерное

Figure 6

Computed tomography (CT) of the abdominal organs: a relapse in the removed tumor bed. The borders of the tumor are indistinct, the accumulation of the contrast agent is uneven



Выполнена костномозговая пункция из 4 точек, по результатам которой опухолевые клетки обнаружены не были.

Таким образом, на основании данных проведенного обследования установлен комбинированный рецидив заболевания.

Важно отметить, что при рецидиве отмечалось повышение уровня NSE до 480 нг/мл и норметанефрина в моче до 5002 мкг/сут. Артериальная гипертензия не отмечалась. Однако биопсия опухоли в момент констатации рецидива не проводилась, что не позволяет определить морфологические особенности опухоли в рецидиве заболевания.

Пациенту инициирована терапия согласно модифицированному протоколу Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) по лечению детей с НБ группы высокого риска, утвержденному в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

После первого курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме топотекан/циклофосфамид была выявлена прогрессия заболевания в виде увеличения размеров рецидивной опухоли на 85% и размеров метастатических очагов в легких по данным УЗИ ОБП и КТ ОГК/ОБП.

Принимая во внимание распространенность опухолевого процесса, агрессивный характер образования, отсутствие стандартов лечения, консилиумом принято решение о проведении ПХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Однако после первого курса противорецидивной ПХТ по схеме ICE отмечен продолженный рост как первичной опухоли, так и метастатических очагов.

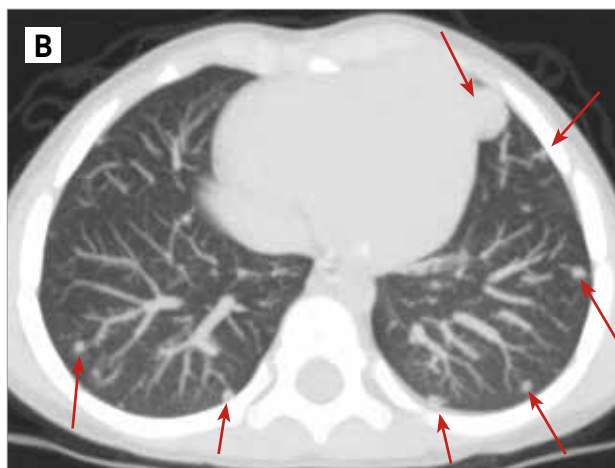
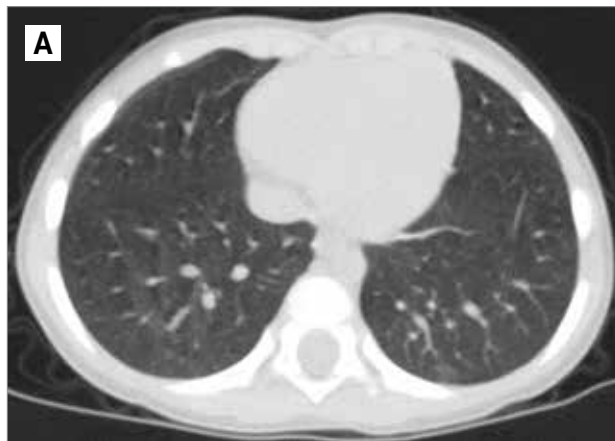
В качестве попытки контроля заболевания была начата ПХТ третьей линии препаратами антрацикли-

Рисунок 7

КТ ОГК: А (при поступлении) – в легких изменений не выявлено; Б (через 3 мес) – множественные очаги и фокусы уплотнения во всех отделах легких; В (через 3 мес) – MIP-режим, аксиальная проекция

Figure 7

A CT scan of the chest: A (at admission) – no changes were found in the lungs; B (after 3 months) – multiple foci and foci of compaction in all parts of the lungs; B (after 3 months) – MIP-mode, axial view



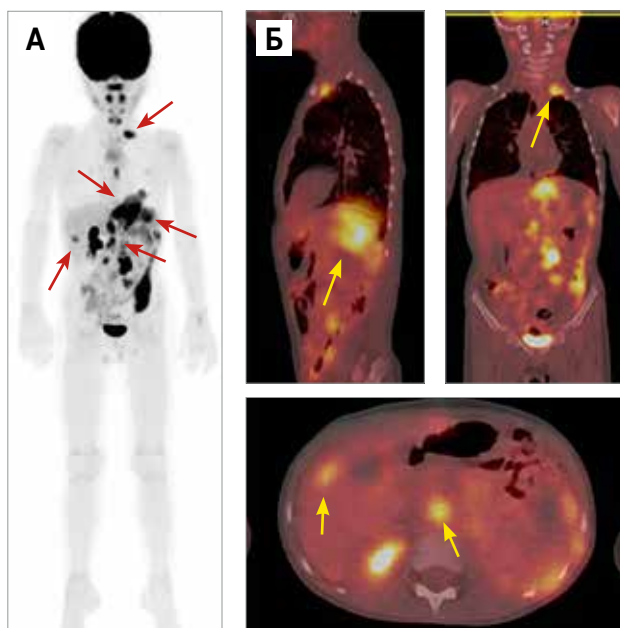
нового и алкилирующего рядов. Однако по данным контрольного обследования отмечалась дальнейшая отрицательная динамика.

В целях поиска таргетных мишеней гистологический материал был направлен на комплексное геномное профилирование на платформе FoundationOne CDx. По данным проведенного исследе-

Рисунок 8

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (3D MIP): А – определяются очаги патологического накопления РФП в первичной опухоли, метастазах в надключичных и забрюшинных лимфоузлах слева и в печени (стрелки); Б – совмещенные ПЭТ/КТ в 3 проекциях

Figure 8
 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (3D MIP): А – the foci of abnormal accumulation of the radiopharmaceutical in the primary tumor, metastases in the supraclavicular and retroperitoneal lymph nodes on the left and in the liver (arrows) are seen; Б – composite views of PET/CT in three views



дования обнаружены мутации в генах *NF1* (W599) и *TP53* (R158H) – subclonal G245D на ткани опухоли. По данным NGS венозной крови *NF1*, *TP53* не выявлены. Учитывая обнаружение соматической мутации в гене *NF1*, обсуждена возможность применения MEK-ингибитора траметиниба.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, пациент был признан паллиативным, начата таргетная терапия траметинибом из расчета 0,025 мг/кг/сут ежедневно, однако ребенок погиб от прогрессирования заболевания через 4 нед от начала применения MEK-ингибитора. Длительность наблюдения составила 9 мес от момента постановки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Феохромоцитома – редкая опухоль, развивающаяся из катехоламин-продуцирующих клеток мозгового слоя надпочечников. Частота встречаемости феохромоцитомы в детском и подростковом возрасте составляет 10–20% [10, 11]. Экстраадrenalовая локализация феохромоцитомы известна как параганглиома. Феохромоцитома у детей зачастую имеет билатеральный характер и развивается в результате генетической предрасположенности [10–12].

Нейробластома – злокачественная солидная опухоль, характерная для детского возраста, развивается из эмбриональных клеток-предшественников симпатической нервной системы, составляет около 7–8% всех злокачественных новообразований в детской популяции и в 95% случаев развивается в возрасте до 5 лет [13, 14].

Композитные опухоли надпочечников являются орфанными и имеют в своей структуре 2 гистологических паттерна: первый обычно представлен феохромоцитомой, чаще является доминирующим, а второй – ганглионевромой (ГН), ГНБ, НБ или реже – ЗООПН и нейроэндокринной карциномой [12].

В классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения 2017 г. выделяют сложноорганизованную феохромоцитому (КФ), на долю которой приходится менее 3% всех опухолей надпочечников и 1–9% всех феохромоцитом у взрослых пациентов [1, 12].

КФ встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, наиболее часто в возрасте 40–60 лет [15]. В настоящее время в научной литературе описано 10 клинических случаев КФ у пациентов до 18 лет (таблица) [2–9, 16].

У взрослых пациентов в 70% случаев КФ сочетается с ГН [15]. В представленной таблице у 6/11 пациентов, как и в нашем клиническом случае, второй компонент опухоли представлен НБ.

В настоящее время известно, что развитие КФ ассоциировано с рядом состояний, таких как нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля–Линдау, множественные эндокринные неоплазии 1-го и 2-го типов, аналогично таковым для феохромоцитомы/параганглиомы. В исследовании J.M. Comstock и соавт. было проанализировано 4 случая КФ, включая 2 пациентов в возрасте 15 и 17 лет. Два из 4 пациентов имели наследственные синдромы – нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля–Линдау. При анализе морфологической картины было показано, что нейробластический компонент опухоли был представлен дифференцирующейся НБ, ГНБ, ГН и в 1 случае – зрелыми ганглиозными клетками. Во всех 4 случаях амплификация гена *MYCN* отсутствовала [16].

Известно, что у взрослых пациентов КФ в большинстве случаев ассоциирована с нейрофиброматозом 1-го типа [15], в представленной таблице он был подтвержден в 2 случаях [4, 16]. У нашего пациента выявлена соматическая мутация в гене *NF1* при проведении теста FoundationOne CDx. В крови методом NGS герминальной мутации в гене *NF1* не выявлено.

У детей по сравнению со взрослой когортой пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой чаще

Таблица
Случаи КФ у детей, опубликованные в литературе

Table
Cases of CPh in children reported in the literature

Авторы Authors	Год Year	Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Пол Sex	Локализация Site	Гистология Histology	Длительность наблюдения на момент написания статьи, исход Duration of observation at the time of writing, outcome
Wahl et al. [3]	1943	4 года 4 years	Мужской Male	Средостение Mediastinum	КФ/НБ CPh/NB	8 мес, умер 8 months, died
Nakagawara et al. [4]	1985	14 лет 14 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	6 мес, умерла 6 months, died
Tatekawa et al. [5]	2006	5 лет 5 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	Неизвестно Unknown
Ch'ng et al. [2]	2007	9 лет 9 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/300ПН CPh/ MPNST	28 лет, умерла 28 years, died
Comstock et al. [15]	2009	15 лет 15 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	Неизвестно Unknown
Comstock et al. [15]	2009	15 лет 15 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	Неизвестно Unknown
Thiel et al. [6]	2010	9 лет 9 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	18 мес, жива 18 months, alive
Kikuchi et al. [7]	2012	12 лет 12 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГН CPh/GN	14 лет, умерла 14 years, died
Monclair et al. [8]	2015	15 месяцев 15 months	Мужской Male	Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	КФ/НБ CPh/NB	8 лет, жив 8 years, alive
Tran et al. [9]	2017	5 лет 5 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	2 года, умер 2 years, died
Собственное наблюдение Our own experience	2019	4 года 4 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	9 мес, умер 9 months, died

Note. CPh – composite pheochromocytoma; NB – neuroblastoma; GNB – ganglioneuroblastoma; GN – ganglioma; MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor.

регистрируется артериальная гипертензия, которая составляет около 1% случаев [10]. Важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов с КФ отмечается повышенное АД. Так, в представленной таблице у 8/11 пациентов зарегистрированы высокие цифры АД. Всем пациентам с АГ показана предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами для снижения риска периоперационных осложнений [17]. В нашем случае мы не отметили нормализации АД до целевых значений на фоне проводимой терапии, что явилось одним из важных факторов принятия решения о выполнении хирургического лечения на первом этапе.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ входит в стандарты обследования пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой при подозрении на метастатическое поражение [18]. Важным и интересным фактом является то, что блокаторы кальциевых каналов и альфа-/бета-адреноблокаторы могут снижать накопление ^{123}I -МЙБГ в активной опухолевой ткани [18, 19]. У нашего пациента была выявлена МЙБГ-негативная опухоль. Не исключено, что образование могло быть изначально МЙБГ-негативным, но, учитывая длительную гипотензивную терапию альфа-/бета-адреноблокаторами в больших дозах, и тот факт, что исследование выполнено через 10 дней от начала терапии, нельзя исключить феномен снижения поглощения ^{123}I -МЙБГ опухолевыми клетками [8, 19].

Наиболее эффективный метод лечения КФ – хирургический, необходимым условием при этом

является полная резекция опухоли. Данные об эффективности химиотерапии как при феохромоцитоме/параганглиоме, так и при КФ у детей не показали хороших результатов, большинство режимов включают препараты, используемые для лечения НБ. В представленном нами клиническом случае при контрольном обследовании у пациента выявлен комбинированный рецидив, в связи с чем предпринята попытка системного воздействия в рамках модифицированного протокола лечения детей с НБ СОГ (топотекан 1,2 мг/м² в дни 1–5, циклофосфамид 400 мг/м² в дни 1–5). Однако на фоне 1-й, 2-й и 3-й линий ПХТ отмечалось прогрессирование заболевания.

Согласно D.R. Strother и соавт., пациенты с НБ 2В-стадии старше 18 месяцев с неблагоприятной гистологией по Международной гистологической классификации НБ (International Neuroblastoma Pathology Classification) или диплоидной опухолью имеют худший прогноз [20]. Принимая во внимание имеющиеся данные, требуются внедрение указанных критериев в клиническую практику и в стратификацию пациентов со 2В-стадией заболевания в промежуточную группу риска (вне зависимости от делеции 1р) и проведение у них системного химиотерапевтического лечения, предусмотренного программой.

Необходимо дальнейшее детальное изучение данного вида чрезвычайно редкой опухоли, что поможет определить биологические характеристики неблагоприятного прогноза у пациентов с КФ, а также позволит систематизировать подходы и объемы необ-

ходимой терапии. В нашем клиническом наблюдении на основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования была предпринята попытка стабилизации опухолевого процесса за счет применения МЕК-ингибитора, однако ввиду неуклонного прогрессирования заболевания пациент погиб через 4 нед от начала таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду редкости КФ в детской популяции, а также подчеркивает крайне агрессивное течение заболевания, резистентность данного типа злокачественного новообразования к стандартным схемам химиотерапии, что определяет необходимость разработки новых эффективных методов лечения для данной группы пациентов, а также проведение детального молекулярного анализа в целях поиска мишеней для таргетной терапии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность профессору Н. Lode (Университетская клиника, Грайфсвальд, Германия) за консультативную помощь в выборе тактики ведения пациента, описанной в статье, а также АО «Рош-Москва» за оказание благотворительной помощи при выполнении теста FoundationOne CDx и организации транспортировки гистологического материала в Германию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sagoyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
Suleymanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Sardalova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
Rubanskaya M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
Temnyy A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
Ignatenko O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
Odzharova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Kosilo O.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-3626>
Kazantsev A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

- King-Yin Lam A. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28 (3): 213–27. DOI: 10.1007/s12022-017-9484-5
- Ch'ng E.S., Hoshida Y., Iizuka N., Morii E., Ikeda J.-I., Yamamoto A., et al. Composite malignant pheochromocytoma with malignant peripheral nerve sheath tumour: a case with 28 years of tumour-bearing history. *Histopathology* 2007; 57: 420–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02781.x
- Wahl H.R., Robinson D. Neuroblastoma of the mediastinum with pheochromoblastomatous elements. *Arch Pathol* 1943; 35: 571–8.
- Nakagawara A., Ikeda K., Tsuneyoshi M., Daimaru Y., Enjoji M. Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastoma elements in a patient with von Recklinghausen's disease. *Cancer* 1985; 55: 2794–8.
- Tatekawa Y., Muraji T., Nishijima E., Yoshida M., Tsugawa C. Composite pheochromocytoma associated with adrenal neuroblastoma in an infant: a case report. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 443–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.024
- Thiel E.L., Trost B.A., Tower R.L. A composite pheochromocytoma/ganglioneuroblastoma of the adrenal gland. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 1032–4. DOI: 10.1002/pbc.22436
- Kikuchi Y., Wada R., Sakihara S., Suda T., Yagihashi S. Pheochromocytoma with histologic transformation to composite type, complicated by watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria syndrome. *Endocr Pract* 2012; 18: e91–6. DOI: 10.4158/EP11370.CR
- Monclair T., Ruud E., Holmström H., Aagenæs I., Asplin M., Beiske K. Extra-adrenal composite phaeochromocytoma/neuroblastoma in a 15-month-old child. *J Pediatr Surg Case Reports* 2015; 3: 348e350349. DOI: 10.1016/j.epsc.2015.06.014
- Tran L., Fitzpatrick C., Cohn S.L., Pytel P. Composite tumor with pheochromocytoma and immature neuroblastoma: report of two cases with cytogenetic analysis and discussion of current terminology. *Virchows Arch* 2017; 471 (4): 553–7. DOI: 10.1007/s00428-017-2225-9
- Bausch B., Wellner U., Bausch D., Schiavi F., Barontini M., Sanso G., et al. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; 21 (1): 17–25. DOI: 10.1530/ERC-13-0415
- Pamporaki C., Hamplova B., Peitzsch M., Prejbisz A., Beuschlein F., Timmers H.J.L.M., et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (4): 1122–32. DOI: 10.1210/jc.2016-3829
- Comstock J.M., Willmore-Payne C., Holden J.A., Coffin C.M. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (1): 69–73. DOI: 10.1309/AJCPN76VTIGW-POAG
- Miller R.W., Young J.L. Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 395–405. DOI: 10.1002/1097-0142(19950101) 75:1+<395:aid-cn-cr280751321>3.0.co;2-w
- Juárez-Ocaña S., Palma-Padilla V., González-Miranda G., Siordia-Reyes A.G., López-Aguilar E., Aguilar-Martínez M., et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009; 9: 266. DOI: 10.1186/1471-2407-9-266
- Khan A.N., Solomon S.S., Childress R.D. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: a rare experiment of nature. *Endocr Pract* 2010; 16 (2): 291–9. DOI: 10.4158/EP09205.RA
- Comstock J.M., Willmore-Payne C., Holden J.A., Coffin C.M. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (1): 69–73. DOI: 10.1309/AJCPN76VTIGW-POAG
- Disick Grant I.S., Palese M.A. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. *Curr Urol Rep* 2007; 8 (1): 83–8. DOI: 10.1007/s11934-007-0025-5
- Taïeb D., Hicks R.J., Hindié E., Guillet B.A., Avram A., Ghedini P., et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46 (10): 2112–37. DOI: 10.1007/s00259-019-04398-1
- Olivier P., Colarinho P., Fettich J., Fischer S., Frökier J., Giammarile F., et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (5): B45–50. DOI: 10.1007/s00259-003-1138-9
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9990