



© Д. Е. Мацко^{1,2,4},
Е. А. Желбунова⁴, М. В. Мацко¹,
А. Ю. Улитин¹, А. А. Пальцев¹,
А. Г. Иевлева³, Е. Н. Имянитов³

¹ ФГБУ Российский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ ФБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова

⁴ Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С. М. Березина

Резюме. Приведены клинические, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические данные о больной 27 лет с редкой в этом возрасте эмбриональной опухолью головного мозга с миогенной дифференцировкой. Рассмотрены трудности морфологической диагностики отдельных нозологических единиц в рамках этой группы (примитивная нейроэктодермальная опухоль vs атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль). С учетом молекулярного «портрета» опухоли указана оптимальная химиотерапия для данной конкретной опухоли.

Ключевые слова: эмбриональные опухоли; примитивная нейроэктодермальная опухоль; атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль; персонализированное лечение.

РЕДКАЯ ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНОЙ 27 ЛЕТ

Эмбриональные новообразования центральной нервной системы включают группу медуллобластом с несколькими гистологическими подтипами (десмопластическая, с выраженной нодулярностью, анапластическая, крупноклеточная), примитивные нейроэктодермальные опухоли различной дифференцировки (нейробластомы, ганглионейробластомы, медуллоэпителиомы, эпендимобластомы) и так называемую атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль [2].

Основными опорными пунктами диагностики этих бластом являются, прежде всего, молодой возраст больных, частый мелко-крупноголубококлеточный компонент при их микроскопическом исследовании и проградцентное течение с быстро нарастающей неврологической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом [6].

Вопросы гистогенеза этих новообразований далеки от окончательного решения, равно как спорно и их объединение в одну группу. Проблема усугубляется в случаях необычной клеточной дифференцировки в этих опухолях, что резко затрудняет их морфологическую диагностику [1].

Приводим собственное наблюдение эмбриональной опухоли у взрослой больной.

Больная Н., 27 лет заболела в апреле 2012 г. Заболевание манифестировало эпизодами сильных головных болей в ночные часы, которые в течение месяца становились все чаще и интенсивнее и к началу июня приняли постоянный характер, присоединилась тошнота. На выполненной МРТ обнаружена кистозно-солидная опухоль размерами 35 × 30 × 33 мм в конвекситальных отделах правой теменной доли с четкими ровными контурами, капсулой и солидным компонентом, накапливающим контраст (рис. 1 а, б).

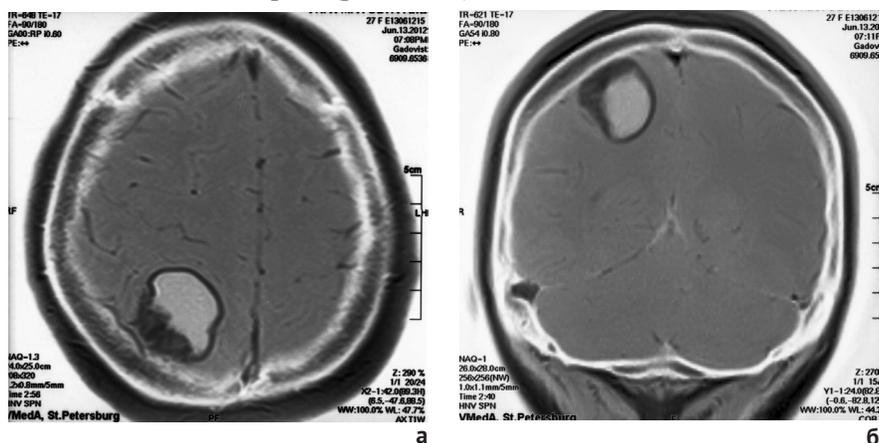


Рис. 1. Эмбриональная опухоль. МРТ (а – горизонтальный срез; б – фронтальный срез)

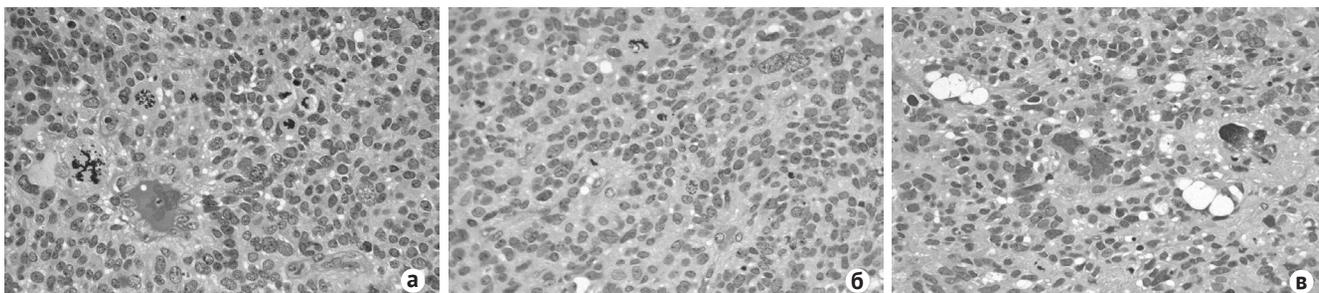


Рис. 2. Гистологическое строение эмбриональной опухоли: а — относительно мономорфное клеточное строение опухоли с отдельными крупными клетками, умеренно выраженным полиморфизмом ядер и обилием патологических митозов, $\times 400$; б — характерные периваскулярные псевдорозетки, единичные крупные ядра, $\times 400$; в — выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, очаговые скопления жировых клеток типа липобластов, $\times 400$

При поступлении в стационар состояние расценено как удовлетворительное, сознание ясное, критична, ориентирована. Детальный неврологический осмотр очаговой неврологической симптоматики не выявил, диагностирован гипертензионно-дислокационный синдром.

Больной выполнена костно-пластическая трепанация черепа в правой теменной области, удаление опухоли. Гистологический диагноз по месту операции — атипичическая тератоидно-рабдоидная опухоль.

Для дополнительного исследования представлено 5 парафиновых блоков, из которых приготовлены срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, препараты для иммуногистохимического анализа и забран материал на молекулярно-генетическое исследование.

Микроскопически опухоль была представлена преимущественно мелко-кругло-голубоклеточным компонентом, среди которого располагались единичные крупные и гигантские многоядерные клетки с большим количеством патологических митозов (рис. 2 а). В рисунке опухоли отчетливо просматривались периваскулярные псевдорозетки (рис. 2 б). В отдельных полях зрения встречались единичные и лежащие группами по 3–5 клетки с оптически пустой цитоплазмой и смещенным к периферии уплощенным ядром, не вызывающие сомнения в своей жировой природе (рис. 3 в).

При иммуногистохимическом исследовании были выявлены 4 группы клеток: нейронального происхождения (позитивная экспрессия нейрон-специфической энolahзы, белка к нейрофиламентам, синаптофизина — рис. 3 а–в), глиального генеза (положительное

окрашивание глиально-фибрилярным кислым белком и эпителиальным мембранным антигеном — рис. 3 г, д), с мышечной дифференцировкой (экспрессия мышечного специфического актина — рис. 3 е) и было подтверждено жировое происхождение клеток с оптически пустой цитоплазмой (иммунопероксидазное окрашивание с белком S-100 — рис. 3 ж). Проллиферативная активность (Ki67) более 40%.

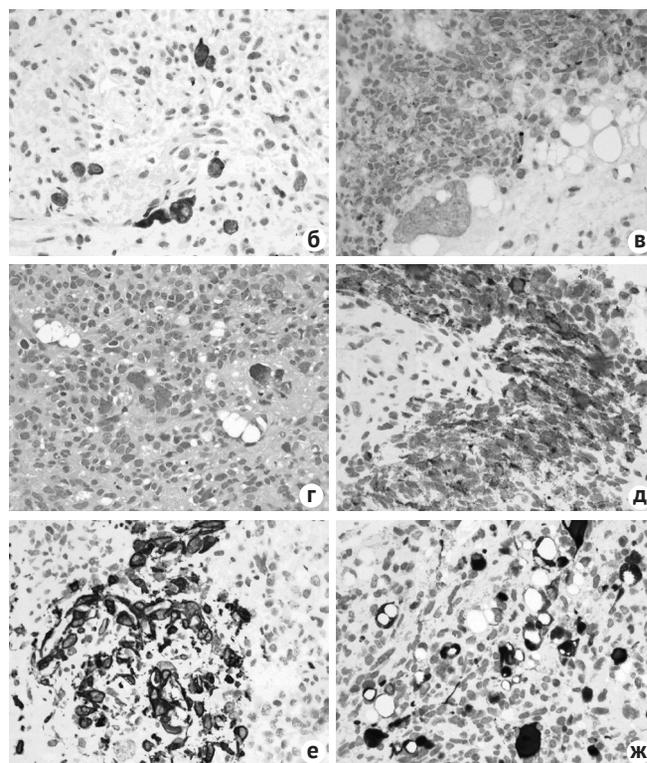
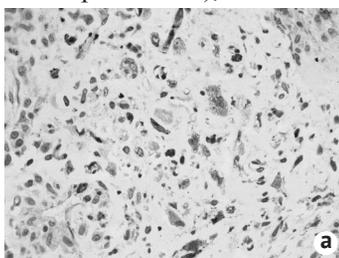


Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика эмбриональной опухоли: а — экспрессия нейрон-специфической энolahзы (NSE), $\times 200$; б — экспрессия белка нейрофиламентов (NF), $\times 400$; в — экспрессия синаптофизина (Syn). Просматривается гигантское ядро и очертания жировых клеток, $\times 400$; г — экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), $\times 400$; д — экспрессия эпителиального мембранного антигена (EMA), $\times 400$; е — экспрессия мышечно-специфического актина (MSA), $\times 400$; ж — экспрессия белка S-100 в жировых клетках, $\times 400$



На основании этих данных была диагностирована примитивная нейроэктодермальная опухоль с дивергентной дифференцировкой (нейронально-глиальной и мышечной).

При молекулярно-генетическом исследовании были выявлены следующие показатели — высокий уровень экспрессии генов TP, beta-tubulinIII, Mgmt, VEGF, TOP2A, PDGFRA и низкий уровень экспрессии генов Epc1 и c-kit.

С учетом молекулярного «портрета» опухоли пациентке было назначено следующее лечение: цисплатин 40 мг/м² + этопозид 100 мг/м² в/в капельно Д 1–5 с продолжительностью цикла 28 дней при МРТ-контроле каждые два цикла терапии.

На момент написания статьи состояние больной удовлетворительное. Продолжается динамическое наблюдение.

Опухоли центральной нервной системы нейроэктодермального происхождения весьма редко проявляют миогенную дифференцировку. Неожиданная (неожидаемая) экспрессия мышечных маркеров (мышечно-специфический антиген (MSA), MyoD1, гладкомышечный антиген (SMA) в этих новообразованиях способны дезориентировать неопытного исследователя и привести к диагностической ошибке. Диагностически значимой подобная экспрессия является лишь в атипических тератоидно-рабдоидных опухолях (АТРО), где наличие клеток с миогенной дифференцировкой является неотъемлемой сутью, гистогенетическим содержанием этих бластом; в других же неоплазмах (медуллобластомах, примитивных нейроэктодермальных опухолях (ПНЭО), глиобластомах и проч.) проявление подобного феномена не является облигатным, свидетельствуя лишь о мультивариантности дифференцировки нейроэпителиальной опухолевой ткани. Что касается жировой дифференцировки в опухолях головного мозга, то она крайне редка (за исключением мозжечковой липонейроцитомы и разной зрелости тератом).

Проведенный дифференциальный диагноз между ПНЭО и АТРО оказался безрезультативным: описанная дифференцировка может встречаться в обоих видах эмбриональных новообразований головного мозга. Возрастной параметр также не являлся определяющим: хотя ПНЭО у более взрослых больных встречаются много чаще, нежели АТРО, к 2011 г. описано не менее 30 случаев АТРО у взрослых самой разной локализации [5, 7]. Ответ на этот вопрос могло бы дать выявление делеции в хромосоме 22q с инактивацией гена INI1/hSNF5, свидетельствующее в пользу АТРО [3, 4], однако мы были лишены такой возможности.

Велика ли в таком случае «цена ошибки»? Мы полагаем, что она сведена к минимуму двумя обстоятельствами: во-первых, опухоль, будь она ПНЭО или АТРО, без сомнения, относится к одной группе новообразований — эмбриональным бластомам со схожими клиническими проявлениями и течением. А, во-вторых, проведенный молекулярно-генетический анализ для назначения индивидуализированной терапии свел до минимума погрешности диагностики, определив наиболее адекватный подбор химиопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bikowska B., Grajkowska W., Jozwiak J.* Atypical teratoid / rhabdoid tumor: short clinical description and insight into possible mechanism of the disease // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 813–818.
2. *Burger P. C., Scheithauer B. W.* Tumours of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series. Fasc. 7. – Washington, 2007.
3. *Cocce M. C., Lubieniecki F., Kordes U., Alderete D., Gallego M. S.* A complex karyotype in an atypical teratoid / rhabdoid tumor: case report and review of the literature // *J. Neurooncol.* – 2011. – Vol. 104. – P. 375–380.
4. *Raisanen J., Biegel J. A., Hatanpaa K. J., Judkins A., White C. L., Perry A.* Chromosome 22q deletions in atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults // *Brain Pathol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 23–28.
5. *Shonka N. A., Armstrong T. S., Prabhu S. S., Childress A., Choi S., Langford L. A., Gilbert M. R.* Atypical teratoid / rhabdoid tumors in adult: a case report and treatment-focused review // *J. Clin. Med. Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 85–92.
6. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / Eds. D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee. Lyon, 2007. – P. 131–149.
7. *Zarovnaya E. L., Pallatrone H. F., Hug E. B., Ball P. A., Cromwell L. D., Pipas J. M., Fadul C. E., Meyer L. P., Park J. P., Biegel J. A., Perry A., Rhodes C. H.* Atypical teratoid / rhabdoid tumor of the spine in adult: case report and review of the literature // *J. Neurooncol.* – 2007. – Vol. 84. – P. 49–55.

RARE EMBRYONIC BRAIN TUMOR IN A PATIENT 27 YEARS

Matsko D. E., Zhelbunova E. A., Matsko M. V., Ulitin A. Yu., Paltsev A. A., Iyevleva A. G., Imyaninov E. N.

◆ **Resumé.** Are clinical, morphological, immunohistochemical and molecular genetic data on a patient 27 years old with rare Koi in this age of embryonic tumor pour brain with myogenic differentiation. The difficulties marine fologicheskoy nozo individual diagnosis and logical units within this group (primitive

neuroectodermal tumor vs atypical rhabdoid tumor-teratoidno-Chol). Given the molecular "portrait" of the tumor, optimum chemotherapy-s for that particular tumor.

◆ **Key words:** Embryonal tumors, primitive, it roektodermalnaya tumor, atypical ones-ratoidno-rhabdoid tumor personifi-induced treatment.

◆ Информация об авторах

Мацко Дмитрий Евгеньевич – д. м. н., главный научный сотрудник, профессор. ФГБУ Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова. 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. E-mail: d.matsko@mail.ru.

Matsko Dmitriy Evgenyevich – Senior Researcher, Professor. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute. 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: d.matsko@mail.ru.

Желбунова Елена Александровна – доктор. Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени С.М. Березина. 197758, Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43. E-mail: lelamorph@mail.ru.

Zhelbunova Elena Alesandrovna – Doctor. S. Berezin diagnostic and treatment center of the International Institute of biological systems. 43, Karla Marksa St., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. E-mail: lelamorph@mail.ru.

Мацко Марина Витальевна – старший научный сотрудник. ФГБУ Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова. 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. E-mail: marinamatsko@mail.ru.

Matsko Marina Vitalyevna – Senior Researcher. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute. 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: marinamatsko@mail.ru.

Улитин Алексей Юрьевич – д. м. н. ФГБУ Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова. 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. E-mail: ulitinaleks@mail.ru.

Ulitin Aleksey Yuryevich – MD. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute. 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: ulitinaleks@mail.ru.

Пальцев Артем Александрович – аспирант. ФГБУ Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова. 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. E-mail: Artem.paltsev@gmail.com.

Paltsev Artem Aleksandrovich – P.G. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute. 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: Artem.paltsev@gmail.com..

Иевлева Аглая Геннадьевна – врач, научный сотрудник. Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: aglayai@inbox.ru.

Iyevleva Aglaya Gennadyevna – Senior researcher. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: aglayai@inbox.ru.

Имянитов Евгений Наумович – д. м. н., профессор. Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: evgeniy@imyanitov.spb.ru.

Imyanitov Evgeniy Naumovich – M.D., PhD, Professor. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: evgeniy@imyanitov.spb.ru.