РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
РОДОГ
1'2025 TOM/VOL. 12

CC BY 4.0

https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-1-70-76

Злокачественная врожденная опухоль зачатка шишковидной железы. Обзор литературы и клинический случай

Э.В. Кумирова[1–3], М.А. Колчева[3,4], А.Н. Кисляков[3], М.И. Лившиц[3], П.В. Лобанкин[3], А.С. Левашов[2], Г.В. Быкова[5], В.В. Семенова[2,6], Т.В. Наседкина[6], Р.Х. Андерс[4], А.С. Кучерявая[4], Г.Е. Чмутин[3,4], С.Р. Варфоломеева[2], В.В. Горев[3]

[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;
[3]ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;
[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[5]ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;
[6]ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Контактные данные: *Мария Андреевна Колчева masha20101997@mail.ru*

Мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой врожденной опухоли головного мозга у ребенка 6 месяцев жизни – опухоли зачатка шишковидной железы (pineal anlage tumor, PAT), встречающейся в 0,04 % случаев всех новообразований головного мозга в детском возрасте. В зарубежной литературе описано 20 случаев PAT у детей, отечественных публикаций на эту тему нет.

На текущий момент как отдельный тип данная опухоль в последнем издании классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. еще не определена. В классификации ВОЗ 2007 г. PAT описывается как редкий вариант пинеобластомы (ПБ) с меланотической, хрящевой и/или рабдомиобластной дифференцировкой, который характеризуется гетерогенными элементами нейроэпителиальной и эктомезенхимальной ткани, но без эндодермальных структур. В связи с редкостью данного типа новообразования гистологический диагноз может вызывать затруднения у морфолога.

Специфической терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения является максимально полное хирургическое удаление объемного образования, а также полихимиотерапия по протоколу лечения ПБ. Однако эффективность данной стратегии пока остается неясной.

Ключевые слова: опухоль зачатка шишковидной железы, опухоли мозга, эмбриональная опухоль, детские опухоли

Для цитирования: Кумирова Э.В., Колчева М.А., Кисляков А.Н., Лившиц М.И., Лобанкин П.В., Левашов А.С., Быкова Г.А., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Андерс Р.Х., Кучерявая А.С., Чмутин Г.Е., Варфоломеева С.Р., Горев В.В. Злокачественная врожденная опухоль зачатка шишковидной железы. Обзор литературы и клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):70–6.

Информация об авторах
Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: k_ella2004@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6125-2410
М.А. Колчева: врач-нейрохирург, аспирант по направлению «нейрохирургия» на базе Морозовской ДГКБ, кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: masha20101997@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6460-5234
А.Н. Кисляков: заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-8735-4909
М.И. Лившиц: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: milivshitz@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7010-0101
П.В. Лобанкин: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: pashunia@gmail.com; https://orcid.org/0009-0002-4317-904X
А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5081-3964, SPIN-код: 5036-5214
Г.В. Быкова: врач-детский онколог, заведующая отделением клинической онкологии ОДКБ г. Ставрополя, e-mail: Gal_bykova@mail.ru
В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9705-1001, SPIN-код: 9014-2847
Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-2642-4202, SPIN-код: 3741-8214
Р.Х. Андерс: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: robrt.anders@mail.ru; https://orcid.org/0009-0009-2999-9587
А.С. Кучерявая: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: anya.2311@bk.ru; https://orcid.org/0009-0000-2185-3780
Г.Е. Чмутин: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, руководитель нейрохирургической службы Морозовской ДГКБ, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; https://orcid.org/0000-0002-3323-508X
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783, SPIN-код: 5177-1073
В.В. Горев: к.м.н., врач-неонатолог, главный врач Морозовской ДГКБ, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Вклад авторов
Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, одобрение текста рукописи
М.А. Колчева: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
А.Н. Кисляков, М.И. Лившиц, П.В. Лобанкин, А.С. Левашов, Г.А. Быкова, В.В. Семенова, Р.Х. Андерс, А.С. Кучерявая, Г.Е. Чмутин: сбор и обработка данных
Т.В. Наседкина, С.Р. Варфоломеева, В.В. Горев: одобрение текста рукописи

Malignant congenital tumor of the pineal gland rudiment. Literature review and clinical case

E.V. Kumirova[1–3], M.A. Kolcheva[3, 4], A.N. Kislyakov[3], M.I. Livshits[3], P.V. Lobankin[3], A.S. Levashov[2], G.A. Bykova[5], V.V. Semenova[2, 6], T.V. Nasedkina[6], R.Kh. Anders[4], A.S. Kucheryavaya[4], G.E. Chmutin[3, 4], S.R. Varfolomeeva[2], V.V. Gorev[3]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;
[3]Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;
[4]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;
[5]Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia;
[6]Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia

We present a clinical case of an extremely rare congenital brain tumor in a 6-month-old child – pineal anlage tumor (PAT), which occurs in 0.04 % of all brain neoplasms in childhood. Foreign literature describes 20 cases of PAT in children, while there are no such publications in the domestic literature.

At present, this tumor is not yet defined as a separate type in the latest edition of the WHO classification in 2021. In the WHO classification of 2007, PAT is described as a rare variant of pineoblastoma with melanotic, cartilaginous and/or rhabdomyoblast differentiation, characterized by heterogeneous elements of neuroepithelial and ectomesenchymal tissue, but without endodermal structures. Due to the rarity of this type of neoplasm, histologic diagnosis can be difficult for the morphologist.

Specific therapy has not been developed at present, the optimal treatment is the maximal complete surgical removal of the volumetric neoplasm, as well as polychemotherapy according to the protocol of pineoblastoma treatment. However, the efficacy of this strategy remains unclear.

Key words: pineal anlage tumor, brain tumors, embryonal tumor, pediatric tumors

For citation: Kumirova E.V., Kolcheva M.A, Kislyakov A.N., Livshits M.I., Lobankin P.V., Levashov A.S., Bykova G.A., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Anders R.Kh., Kucheryavaya A.S., Chmutin G.E., Varfolomeeva S.R., Gorev V.V. Malignant congenital tumor of the pineal gland rudiment. Literature review and clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):70–6.

Information about the authors
E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia and N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k_ella2004@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6125-2410
M.A. Kolcheva: Neurosurgeon, Postgraduate Student in the field of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department and Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: masha20101997@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6460-5234
A.N. Kislyakov: Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-8735-4909
M.I. Livshits: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: milivshitz@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7010-0101
P.V. Lobankin: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: pashunia@gmail.com; https://orcid.org/0009-0002-4317-904X
A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5081-3964, SPIN-code: 5036-5214
G.V. Bykova: Pediatric Oncologist, Head of the Clinical Oncology Department at Regional Children s Clinical Hospital of Stavropol, e-mail: Gal_bykova@mail.ru
V.V. Semenova: Geneticist Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Junior Researcher of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9705-1001, SPIN-code: 9014-2847
T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-2642-4202, SPIN-code: 3741-8214
R.Kh. Anders: Student in the field of Medical Science at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: robrt.anders@mail.ru; https://orcid.org/0009-0009-2999-9587
A.S. Kucheryavaya: Student in the field of Medical Science at Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: anya.2311@bk.ru; https://orcid.org/0009-0000-2185-3780
G.E. Chmutin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, Head of Neurosurgical Service at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; https://orcid.org/0000-0002-3323-508X
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783, SPIN-code: 5177-1073
V.V. Gorev: Cand. of Sci. (Med.), Neonatologist, Chief Physician at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Authors' contributions
E.V. Kumirova: study design development, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, approval of the article text
M.A. Kolcheva: study design development, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article
A.N. Kislyakov, M.I. Livshits, P.V. Lobankin, A.S. Levashov, G.A. Bykova, V.V. Semenova, R.Kh. Anders, A.S. Kucheryavaya, G.E. Chmutin: data collection and processing
T.V. Nasedkina, S.R. Varfolomeeva, V.V. Gorev: approval of the article text

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

В нашей работе мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой врожденной опухоли головного мозга у ребенка 6 месяцев жизни – опухоли зачатка шишковидной железы (pineal anlage tumor, PAT), встречающейся в 0,04 % случаев всех новообразований головного мозга в детском возрасте [1, 2]. В зарубежной литературе описано 20 случаев PAT у детей [3], отечественных публикаций на эту тему нет.

На текущий момент как отдельный тип данная опухоль в последнем издании классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. еще не определена [4]. В классификации ВОЗ 2007 г. PAT описывается как редкий вариант пинеобластомы (ПБ) с меланотической, хрящевой и/или рабдомиобластной дифференцировкой, который характеризуется гетерогенными элементами нейроэпителиальной и эктомезенхимальной ткани, но без эндодермальных структур [5–7]. В связи с редкостью данного типа новообразования гистологический диагноз может вызывать затруднения у морфолога.

Специфической терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения является максимально полное хирургическое удаление объемного образования, а также полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу лечения ПБ. Однако эффективность данной стратегии пока остается неясной [7].

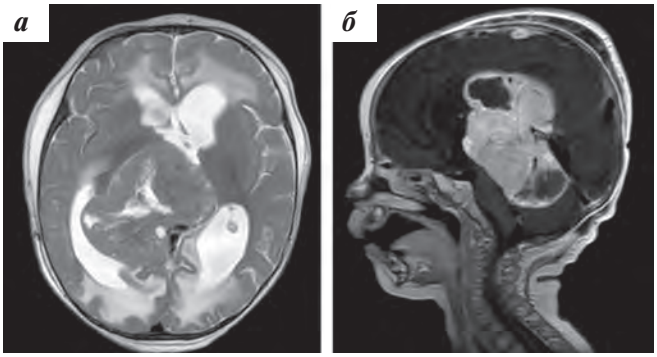

Рис. 1. *МРТ головного мозга: а – в режиме Т2, картина объемного кистозно-солидного образования пинеальной области размерами 77 × 84 × 54 × 57 мм, с наличием выраженного масс-эффекта, перивентрикулярным отеком и гидроцефалией; б – в режиме Т1, интенсивное накопление контрастного вещества опухолевым образованием*

Fig. 1. *MRI of the brain: a – in T2 mode, a picture of a volumetric cystic-solid mass in the pineal region measuring 77 × 84 × 54 × 57 mm, with a pronounced mass effect, periventricular oedema and hydrocephalus; б – in T1 mode, intensive accumulation of contrast agent by the tumour mass*

Клинический случай

В нейрохирургическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» поступила девочка в возрасте 6 месяцев с жалобами на вялость, снижение активности, остро возникшим сходящимся косоглазием, отказом от еды. Ранее амбулаторно родители самостоятельно выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, где было выявлено массивное кистозно-солидное образование пинеальной области, с выраженным масс-эффектом, а также развитием тривентрикулярной обструктивной гидроцефалии (рис. 1).

В связи с тяжестью состояния и выраженной гипертензивной симптоматикой девочке было проведено экстренное оперативное вмешательство: эндоскопическая тривентрикулостомия с одномоментной биопсией новообразования, а также имплантация вентрикулоперитонеального шунта. Послеоперационный период протекал гладко, по результатам первого гистологического исследования была верифицирована ПБ, ВОЗ Grade IV. Далее в рамках уточнения распространенности неопластического процесса была выполнена МРТ спинного мозга с контрастированием – метастатического поражения спинного мозга выявлено не было. После биопсии пациентка получала системную химиотерапию по схеме лечения ПБ согласно европейскому протоколу HIT-MED 2020, без интравентрикулярного введения химиопрепаратов. После 2 курсов 96-часовой инфузии с применением препаратов карбоплатин и этопозид был получен положительный эффект в виде небольшого уменьшения размеров опухоли, после 3-го курса лечения достигнута стабилизация опухоли (рис. 2).

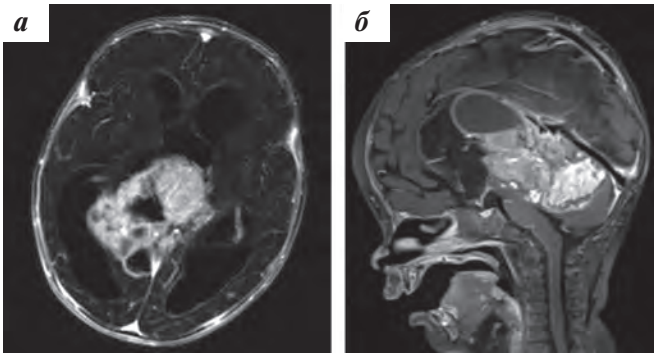

Рис. 2. *МРТ с контрастированием в режиме Т1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после 3 курсов ПХТ*

Fig. 2. *T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (б) projections after 3 courses of polychemotherapy*

Учитывая размеры опухолевого узла, через 4 мес после первой операции в условиях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» выполнена повторная операция – субтотальная резекция новообразования.

На МРТ головного мозга с контрастированием на 1-е сутки после операции отмечается остаточная опухоль (рис. 3), МРТ спинного мозга метастатического поражения не выявила.

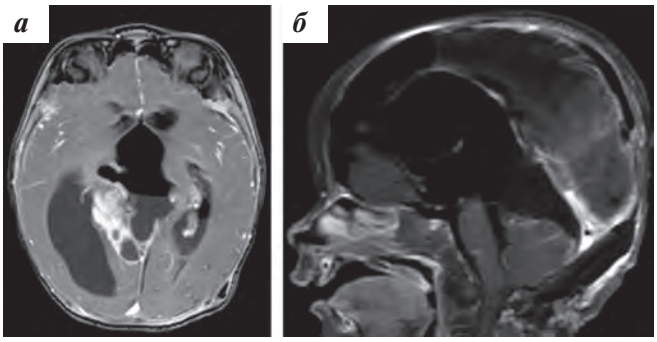

Рис. 3. *МРТ с контрастированием в режиме Т1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после субтотальной резекции опухоли. Наблюдается остаточная опухоль общими размерами 47 × 17 × 26 мм*

Fig. 3. *T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (б) projections after subtotal tumour resection. There is a residual tumour with total dimensions of 47 × 17 × 26 mm*

Гистологическое исследование опухоли макроскопически выявило богато васкуляризированную опухоль серо-коричневого цвета, мягко-эластичной консистенции, с элементами некроза и петрификатами. Микроскопически: гетерогенная опухолевая ткань с многочисленными микрокальцинатами. Опухоль преимущественно представлена нейрональным компонентом различной степени дифференцировки. В ткани присутствовали гиперклеточные поля, построенные из низкодифференцированных клеток мелкого и среднего размера, имеющих базофильные ядра округлой и овоидной формы. Отмечена крайне высокая митотическая активность. Обнаружены более дифференцированные поля, представленные относительно мономорфными клетками с округлыми ядрами с глыбчатым хроматином, межклеточный матрикс в таких участках фибриллярный, отмечаются множественные розетки типа Гомера–Райта. В части препаратов встречались скопления крупных клеток, имеющих в цитоплазме мелкие гранулы черного пигмента ретинального типа (рис. 4).

Окончательно верифицирован диагноз: PAT, ВОЗ Grade IV.

Учитывая удовлетворительные результаты выполненной операции по удалению большого фрагмента опухоли и относительно сохранного соматического статуса, в целях максимального достижения противоопухолевого эффекта была проведена третья операция, достигнута R0-резекция (рис. 5).

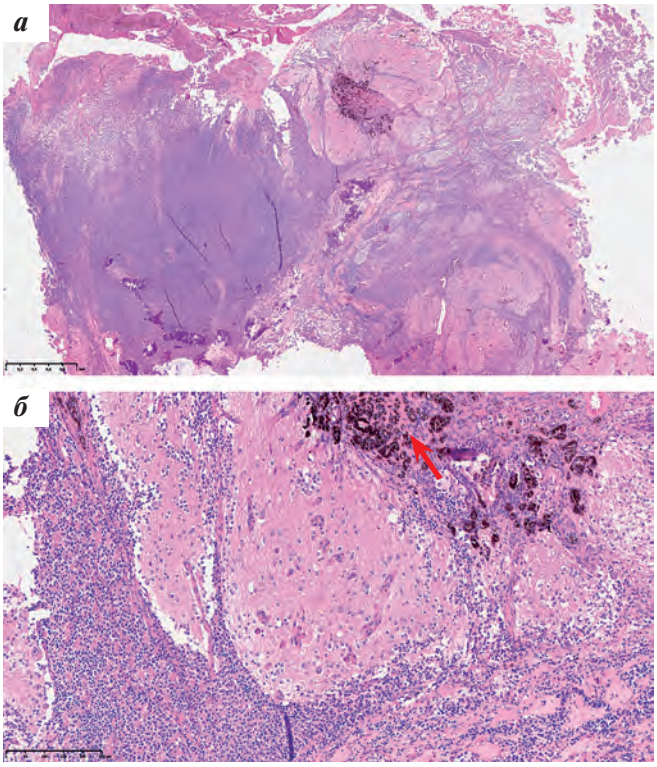

Рис. 4. *Гистологическое исследование: а – при малом увеличении визуализируется многокомпонентная неопластическая ткань; б – при большем увеличении можно увидеть, что часть опухоли (слева) представлена низкодифференцированным нейрональным компонентом, другая часть (в центре) – более дифференцированным ганглиозно-глиальным компонентом. Также визуализируется компонент с меланинсодержащими эпителиоидными клетками, т. е. ретинальный пигмент (указан стрелкой)*

Fig. 4. *Histological examination: a – at low magnification, multicomponent neoplastic tissue is visualized; б – at higher magnification it can be seen that part of the tumour (left) is represented by a low-differentiated neuronal component, the other part (in the centre) is represented by a more differentiated ganglion-glial component. A component with melanin-containing epithelioid cells, i.e. retinal pigment, is also visualised (indicated by arrow)*

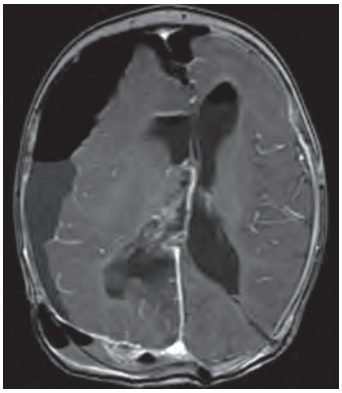

Рис. 5. *МРТ с контрастированием в режиме Т1, аксиальная проекция. Сохраняется неравномерное накопление препарата по контуру постоперационной области стенками кисты, фокусов вдоль заднего края 4-го желудочка до 5 × 7 мм. Достоверно остаточная опухоль не определяется*

Fig. 5. *T1-weighted MRI with contrast, axial projection. Uneven accumulation of the preparation along the contour of the postoperative area by the cyst walls, focusses along the posterior edge of the 4th ventricle up to 5 × 7 mm are preserved. The residual tumour is not reliably determined*

Метод высокопроизводительного секвенирования ДНК был применен для анализа опухолевого материала в лабораториях Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование показало, что в ДНК, выделенной из образцов опухолевой ткани, клинически значимых патогенных мутаций не выявлено.

После пройденного хирургического лечения и стабилизации состояния пациентка выписана из отделения нейрохирургии в целях продолжения лечения и получения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако уже через 3 нед после последней операции на МРТ центральной нервной системы с контрастированием выявлена массивная прогрессия заболевания как локально, так и с появлением метастазов по оболочкам головного и спинного мозга, а также в височную область и полушария мозжечка (рис. 6).

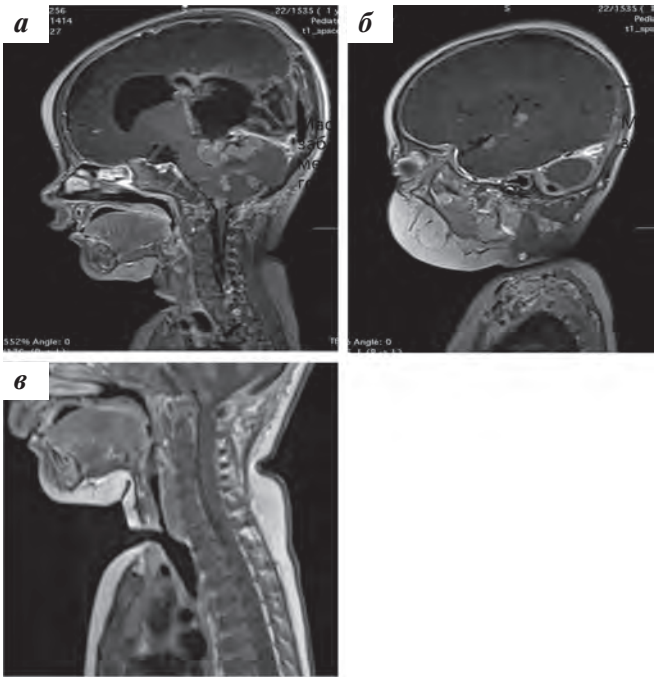

Рис. 6. *МРТ в режиме Т1 с контрастированием: прогрессия заболевания, распространение процесса по оболочкам головного и спинного мозга с метастазами в височной области, полушариях мозжечка*

Fig. 6. *T1-weighted MRI with contrast: disease progression, spread of the process through the brain and spinal cord membranes with metastases in the temporal region and cerebellar hemispheres*

После проведения еще 2 курсов ПХТ по схеме интенсивной индукции по протоколу HIT-MED 2017/2020 на 7-е сутки у пациентки установлено наличие сепсиса на фоне миелотоксического агранулоцитоза, по тяжести состояния девочка переведена в отделение реанимации. Был проведен консилиум: учитывая крайне тяжелое состояние, наличие стойких инфекционных осложнений, было решено отказаться от дальнейшего проведения специального противоопухолевого лечения (химиотерапии, лучевой терапии). Пациентке определены показания к паллиативной помощи.

Летальный исход наступил вследствие текущего инфекционного процесса и прогрессии заболевания. Общий срок наблюдения составил 8 мес с момента первичной МРТ.

Обсуждение

РАТ – крайне редкий гистологический диагноз, впервые описанный Schmidbauer et al. в 1989 г. [2]. Данный тип новообразований часто относят к подтипу ПБ из-за расположения в области шишковидной железы, наличия опухолевого компонента, сходного с ПБ, и агрессивного клинического течения [8, 9]. РАТ получила такое название из-за гистологического сходства с меланотической нейроэктодермальной опухолью детства (MNTI, или retinal anlage tumor) – скоплений пигментированных и непигментированных эпителиоподобных клеток [8, 9]. Однако сходство это только гистологическое: MNTI – это доброкачественные опухоли, как правило, верхней челюсти, с локально агрессивным течением, в то время как РАТ, по-видимому, проявляет большее сходство с ПБ в процессе своего развития [9].

В гистологических исследованиях РАТ выявляются эктомезенхимальный/рабический домиобластный компонент и наличие хрящевой дифференцировки. Также в ряде случаев верифицируется ткань со смешанным нейроэпителиальным и эктомезенхимальным компонентом, но без эндодермальной дифференциации [9]. Нейроэпителиальный компонент новообразования может включать нейробласты, глию, элементы сетчатки, пигмент меланин, розетки Флекснера–Винтерштейнера и Гомера–Райта. Эктомезенхимальный компонент включает полосатую мускулатуру, хрящевую ткань и рабдомиобласты [10, 11]. Однако гистологический диагноз РАТ может вызывать затруднения в связи с наличием уникальных гистологических особенностей.

При обнаружении опухоли шишковидной области со смешанными примитивными нейроэктодермальными и эктомезенхимальными признаками следует учитывать наличие нескольких схожих по строению новообразований, помимо вышеуказанного. Так, например, тератома с примитивным нейроэктодермальным компонентом отличается наличием всех 3 зародышевых слоев, тогда как в РАТ отсутствуют энтодермальный (например, кишечный, респираторный) или кожный компоненты, типичные для тератом. Другим важным фактором являются варианты медуллобластомы (МБ) с дивергентной дифференцировкой, т. е. МБ с миогенной и/или меланотической дифференцировкой. В этом случае отсутствие поражения паренхимы мозжечка по данным нейровизуализации или интраоперационного наблюдения свидетельствуют в пользу диагноза МБ. В сомнительных случаях выполнение молекулярного анализа, характерного для МБ (изохромосома 17q, наличие амплификации *MYC*), может быть полезно для верификации патологического диагноза [12].

РАТ имеет склонность к распространению по ликвору, в связи с чем подробный процесс определения стадии заболевания, включая МРТ спинного мозга с контрастированием и цитологический анализ ликвора, всегда должны быть частью первоначального клинического обследования этих пациентов [10]. Несмотря на уникальность гистологического строения, рентгенологическая картина РАТ неспецифична. Таким образом, рентгенологический дифференциальный диагноз обычно охватывает весь спектр патологии шишковидной области. РАТ, как правило, имеет большие размеры (> 4 см), часто со сдавлением водопровода головного мозга и/или поражением тектальной пластинки. По данным компьютерной томографии опухоль имеет гиперденсную плотность, часто с наличием кист или кальцинатов. При МРТ опухоль имеет Т1-изо- или гипоинтенсивный и Т2-изоинтенсивный сигнал по сравнению с окружающей паренхимой головного мозга. Наблюдаются гетерогенное накопление контраста и ограничение диффузии (из-за высокой клеточности) в режимах DWI и ADC. Также может наблюдаться центральный некроз, напоминающий другие новообразования шишковидной железы [1, 3, 8].

Характерных клинических проявлений или симптомов РАТ не существует. Подобно клинической картине других опухолей шишковидной области проявления РАТ могут быть связаны с гипертензионным синдромом из-за обструкции водопровода головного мозга и/или синдромом Парино из-за сдавления тектальной пластинки [13].

Опубликованных данных о молекулярном профиле РАТ не так много. В доступной на сегодняшний день литературе 2 диагноза РАТ были классифицированы по профилю метилирования ДНК в “MYC/”FOXR2-activated” группах, что соответствует одной из четырех молекулярных групп ПБ [4, 10]. Однако в нашем случае молекулярный анализ не выявил наличие генетических мутаций.

С момента первого сообщения о РАТ в 1989 г. и по сегодняшний день описано 20 случаев в зарубежной литературе, являющихся единичными сообщениями, сосредоточенными на гистологических описаниях опухоли и с короткими сроками наблюдения [3]. РАТ чаще описана у детей раннего возраста – в первые годы жизни, средний возраст составляет 9,5 мес. В отличие от ПБ, которые чаще встречаются у девочек, РАТ в большинстве случаев диагностировалась у мальчиков (5:2) [14–16].

В лечении РАТ предлагается стратегия ведения злокачественных эмбриональных опухолей – максимально возможная хирургическая резекция с последующим адъювантным лечением и лучевой терапией в случае отсутствия возрастных противопоказаний [17]. В связи с редкостью заболевания в литературе не существует единого мнения относительно проведения специфической терапии, поэтому для данного типа опухоли предлагаются режимы ПХТ, которые используются для лечения ПБ.

Поскольку РАТ классифицируется как вариант ПБ, данный тип новообразования отнесен к IV степени злокачественности по ВОЗ, имеющей агрессивное клиническое течение и плохой прогноз.

Заключение

РАТ – крайне редкое первичное злокачественное новообразование шишковидной железы, имеющее общие черты с ПБ. Учитывая небольшое число зарегистрированных случаев, точный гистогенез и естественное течение данной опухоли изучены мало. В лечении этих опухолей операция и химиолучевая терапия являются основополагающей стратегией. С учетом наличия гигантского образования у маленького ребенка первично была выбрана неагрессивная хирургическая тактика и после биопсии и ликвородренирующей операции эффективно применена стратегия неоадъювантной ПХТ, которая показала чувствительность опухоли к химиотерапии. Применение агрессивного многоэтапного хирургического вмешательства в целях максимально радикального удаления опухоли может локально ее контролировать. Однако агрессивное биологическое поведение и быстрое метастатическое распространение опухоли, а также тяжелые инфекционные осложнения на фоне ПХТ не позволили получить адекватный эффект от проводимого комплексного лечения. Тайминг в лечении данного типа опухоли является чрезвычайно важным в достижении эффективности терапии.

Для разработки специфических рекомендаций по лечению необходимо получить больше знаний о клинической картине, молекулярных характеристиках и стратегиях лечения РАТ. Несмотря на свою редкость, РАТ следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу и включать их в патологоанатомический дифференциальный диагноз ПБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramdasi R., Kothari K., Goel N., Mahore A. An unusual variant of anlage tumor of pineal region in an infant. Brain Tumor Res Treat. 2015;3(1):52–5. doi: 10.14791/btrt.2015.3.1.52.
2. Schmidbauer M., Budka H., Pilz P. Neuroepithelial and ectomesenchymal differentiation in a primitive pineal tumor ("pineal anlage tumor"). Clin Neuropathol. 1989;8:7–10. PMID: 2650944.
3. Obrecht-Sturm D., Pfaff E., Mynarek M., Bison B., Rodehüser M., Becker M., Kietz S., Pfister S.M., Jones D.T., Sturm D., von Deimling A., Sahm F., Kortmann R.D., Schwarz R., Pietsch T., Fleischhack G., Rutkowski S. Pineal anlage tumor: clinical and diagnostic features, and rationales for treatment. J Neurooncol. 2024;166(2):359–68. doi: 10.1007/s11060-023-04547-5.
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
5. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestier O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Figarella-Branger D., eds. WHO Classifi cation of Tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classifi cation of Tumours), revised 4th edn. Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2016-05-13. Pp. 11, 258. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
6. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee WK., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO Classifi cation of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol. 2007;114:97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
7. Ajayi O., Palma A., Sadanand V., Deisch J. Pineal Anlage Tumor: Case Report and Review of Literature. JSM Neurosurg Spine. 2014;2(4):1035. doi: 10.47739/2373-9479/1035.
8. Uppal D.K., Madan R., Chatterjee D., Mohindra S., Bhatia V., Goyal S. Pineal anlage tumor: A case report and clinico-pathological review. Clin Neurol Neurosurg. 2021;206:106629. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106629.
9. Ahuja A., Sharma M.C., Suri V., Sarkar C., Sharma B.S., Garg A. Pineal anlage tumour – a rare entity with divergent histology. J Clin Neurosci. 2011;18(6):811–3. doi: 10.1016/j.jocn.2010.09.016.
10. Raisanen J., Vogel H., Horoupian D.S. Primitive pineal tumor with retinoblastomatous and retinal/ciliary epithelial differentiation: an immunohistochemical study. J Neurooncol. 1990;9(2):165–70. doi: 10.1007/BF02427838.
11. Cambruzzi E., Medeiros M.S., da Silva J.N.A.M., Nascimento G.B.C., Zandoná N.B., Kus W.P. Pineal anlage tumor: a case report and review of the literature. Childs Nerv Syst. 2022;38(8):1625–9. doi: 10.1007/s00381-021-05441-z.
12. Mynarek M., Pizer B., Dufour C., van Vuurden D., Garami M., Massimino M., Fangusaro J., Davidson T., Gil-da-Costa M.J., Sterba J., Benesch M., Gerber N., Juhnke B.O., Kwiecien R., Pietsch T., Kool M., Clifford S., Ellison D.W., Giangaspero F., Wesseling P., Gilles F., Gottardo N., Finlay J.L., Rutkowski S., von Hoff K. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. Neuro Oncol. 2017;19:576–85. doi: 10.1093/neuonc/now234.
13. Donat J.F., Okazaki H., Gomez M.R., Reagan T.J., Baker H.L. Jr, Laws E.R. Jr. Pineal tumors. A 53-year experience. Arch Neurol. 1978;35(11):736–40. doi: 10.1001/archneur.1978.00500350040008.
14. Fuller G.N., Scheithauer B.W. The 2007 revised World Health Organization (WHO) classification of tumours of the central nervous system: newly codified entities. Brain Pathol. 2007;17:304–7. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00084.x.
15. Favero G., Bonomini F., Rezzani R. Pineal Gland Tumors: A Review. Cancers. 2021;13:1547. doi: 10.3390/ cancers13071547.
16. McGrogan G., Rivel J., Vital C., Guerin J. A pineal tumour with features of "pineal anlage tumour". Acta Neurochir (Wien). 1992;117(1–2):73–7. doi: 10.1007/BF01400641.
17. Berns S., Pearl G. Review of pineal anlage tumor with divergent histology. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(8):1233–5. doi: 10.5858/2006-130-1233-ROPATW.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2025. Принята в печать: 29.01.2025.
Article was received by the editorial staff: 20.01.2025. Accepted for publication: 29.01.2025.