

Клинический случай развития плевропульмональной бластомы I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет

Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская shamanskaya.tatyana@gmail.com

Clinical case of development of pleuropulmonary blastoma I type with transformation into type II in a child of 2.5 years

T.V. Sergeeva, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, V.Yu. Roshchin, D.M. Kononov, S.R. Varfolomeeva

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Плевропульмональная бластома (ППБ) — редко встречающееся злокачественное новообразование раннего детского возраста. ППБ встречается преимущественно у детей в возрасте до 6 лет [1, 2]. Различают 3 гистологических типа опухоли: кистозный (I/Ig тип), кистозно-солидный (II тип), солидный (III тип) [1, 2]. Подходы к терапии зависят от гистологического типа и включают хирургическое вмешательство, неoadъювантную/адъювантную полихимиотерапию (ПХТ) и в некоторых случаях лучевую терапию. Несмотря на четкое гистологическое различие типов ППБ, определяющее прогноз и объем терапии, существует возможность трансформации одного гистологического типа в другой. В данной статье представлен клинический случай развития ППБ I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет, получавшего терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Клинический случай

Девочка 2,5 года, поступила в стационар по месту жительства с клиникой спонтанного пневмоторакса. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в левом легком (прямая проекция) было выявлено массивное кистозное образование, выполняющее 2/3 объема левого гемоторакса и левосторонний пневмоторакс (рис. 1). После проведения компьютерной томографии (КТ) ОГК было подтверждено наличие в левом гемотораксе объемного образования, которое распространялось, вероятнее всего, из нижней доли, представленное преимущественно кистозным компонентом, общим объемом 487 см³ (рис. 2). Образование представляло собой множество воздушных кист, разделенных между собой тонкими септами, а также минимальное количество мягкотканного компонента в проекции сегментов нижней доли левого легкого.

Сохранившаяся часть паренхимы левого легкого находилась в частичном компрессионном ателектазе.

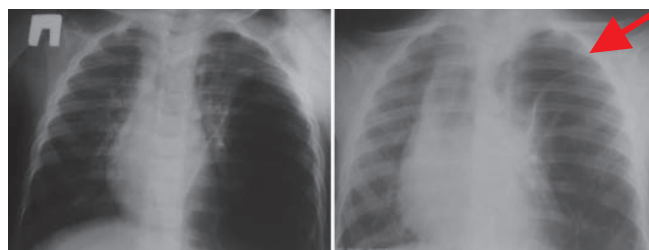


Рис. 1. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе определяется массивное кистозное образование, субтотально выполняющее весь гемоторакс. Помимо кистозного образования визуализируется пневмоторакс (указан стрелкой)

Fig. 1. Roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemithorax, a massive cystic formation is determined, subtotally performing the entire hemithorax. In addition to cystic education, a pneumothorax is visualized (indicated by an arrow)

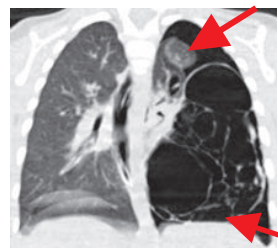


Рис. 2. Мультиспиральная КТ (МСКТ) ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Нижняя доля представлена массивным поликистозным образованием (указано стрелкой), вокруг образования свободный воздух в плевральной полости (пневмоторакс). Сохранившаяся часть паренхимы левого легкого коллабирована (указано стрелкой)

Fig. 2. Multispiral CT (MSCT) of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. The lower part is represented by a massive polycystic formation (indicated by an arrow), around the formation of free air in the pleural cavity (pneumothorax). The preserved part of the parenchyma of the left lung is collapsed (indicated by an arrow)

Было проведено оперативное вмешательство в объеме торакотомии слева, удаление новообразования и резекция нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение по месту жительства — гамартома легкого. Гистологические препараты не были пересмотрены в референс-центре. По данным контрольной рентгенографии ОГК на момент выписки из стационара данных за наличие дополнительного патологического образования, а также очагово-инфильтративной патологии не было выявлено. Ребенок был оставлен под динамическим наблюдением. Однако через 6 мес после операции отмечено ухудшение общего состояния в виде появления одышки в покое, редкого сухого кашля. По данным рентгенографии ОГК было выявлено тотальное затемнение левого легкого (рис. 3). Ребенок поступил в стационар по месту жительства с клиникой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На КТ ОГК отмечено объемное образование кистозно-солидной структуры левого гемиторакса общим объемом 749 см³. После проведения контрастирования отмечалось активное накопление контрастного препарата солидным компонентом (градиент контрастирования более 45 HU). Обращало на себя внимание расположение солидного компонента больше по периферии образования, которое смещало средостение вправо и распространялось за среднюю линию грудной полости. Достоверно дифференцировать стенку патологического образования от перикарда было затруднительно, нельзя исключить инвазию. Воздушной осталась только часть верхней доли левого легкого. Паренхима правого легкого в прикорневой зоне была в частичном компрессионном ателектазе.

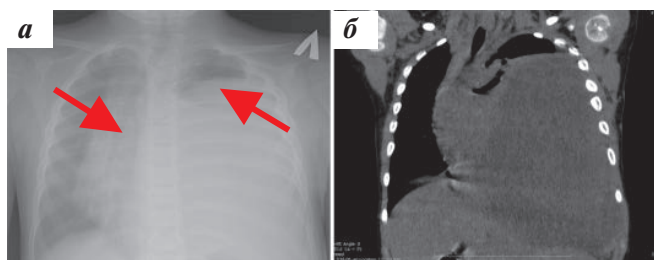


Рис. 3. а — рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее весь объем. Воздушность сохраняется в верхней доле левого легкого (указано стрелкой). Определяется смещение средостения и трахеи вправо (указано стрелкой); б — МСКТ ОГК, корональная проекция, нативная фаза сканирования. В левом гемотораксе визуализируется массивное мягкотканное образование с четкими, ровными контурами, смещающее органы средостения вправо и компрессионно воздействующее на паренхиму верхней доли левого легкого

Fig. 3. а — roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemothorax a massive homogeneous formation that fulfills the entire volume. Airiness remains in the upper lobe of the left lung (indicated by an arrow). The displacement of the mediastinum and trachea to the right is determined (indicated by an arrow); б — MSCT of chest organs, coronal projection, native scanning phase. In the left hemothorax, a massive soft tissue formation with clear, even contours is visualized, the mediastinal organs shifting to the right and compressing on the parenchyma of the upper lobe of the left lung

В течение 2 нед отмечено нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем проведена повторная КТ ОГК, где отмечено увеличение опухоли на 24 % (общий объем опухоли составил 982 см³) (рис. 4). Проведено повторное оперативное вмешательство в объеме боковой торакотомии слева и удаления новообразования левого легкого. Осложнением операции стало нарушение целостности капсулы опухоли и излитие геморрагического содержимого в операционное поле. Гистологическая картина соответствовала плевропульмональной бластеме II типа. До момента референса гистологических препаратов ПХТ не проводилась. Через месяц отмечено повторное ухудшение общего состояния ребенка с появлением одышки в покое.

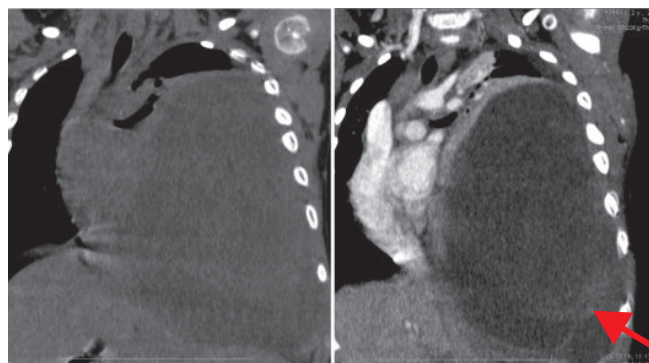


Рис. 4. МСКТ ОГК. Корональная проекция, нативная и венозная фазы сканирования. Динамическая картина — увеличение объема опухоли на 24 % за период наблюдения (2 нед). На контрастной фазе сканирования определяется массивное кистозно-солидное образование с четкими, ровными контурами, смещающее органы средостения вправо и компрессионно. Накопление контрастного препарата солидным компонентом неравномерное, больше по периферии (указано стрелкой)

Fig. 4. MSCT of chest organs. Coronal projection, native and venous scan phase. The dynamic picture is an increase in tumor volume by 24 % during the observation period (2 weeks). On the contrasting scanning phase, a massive cystic and solid formation is determined with clear, even contours, bias mediastinal organs to the right and compression. The accumulation of a contrast agent with a solid component is uneven, more peripheral (indicated by an arrow)

Девочка госпитализирована в ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в очень тяжелом состоянии за счет выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На КТ ОГК в левом гемитораксе определяется массивное кистозно-солидное образование (с преобладанием в структуре солидного компонента), переходящее за среднюю линию, оттесняющее средостение вправо (не исключена инфильтрация перикарда), размерами 117 × 112 × 193 мм, объем — 1315 мл (рис. 5). После проведения контрастирования отмечается активное накопление контрастного препарата солидным компонентом с 22–26 до 66–80 HU. Сохранившаяся часть левого легкого в компрессионном ателектазе. Образование смещает кпереди пищевод, на протяжении 27 мм его контуры достоверно не визуализируются. Признаков инфильтрации диафрагмы не вы-

явлено, однако ее инфильтрация также не исключена. В результате неангиогенеза в толще патологического образования гемиторакса выявлена ветвь диафрагмальной артерии, отходящая от левой желудочной артерии. По результатам проведенных дообследований данных за метастатическое поражение других органов и систем не получено. Референс гистологических препаратов как от первой, так и от второй операции в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подтвердил диагноз ППБ. При этом кистозное образование представляло собой ППБ I типа, тогда как гистологический материал, полученный в ходе второй операции, свидетельствовал о трансформации опухоли в тип II. Диагноз был подтвержден референсом гистологических препаратов в Международном регистре ППБ (Миннесота, США). Следует отметить, что в материале от первой операции отмечалось сочетание гистологических характеристик, типичных как для ППБ I типа, так и II типа, что подтверждало трансформацию из одного типа заболевания в другой на тканевом уровне.

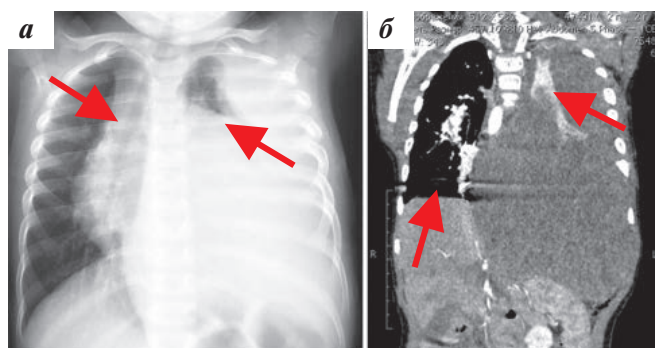


Рис. 5. а – рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее весь объем. Воздушность в верхней доле левого легкого практически не определяется (указано стрелкой). Определяется смещение средостения и трахеи вправо (указано стрелкой); б – МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. В левом гемотораксе определяется массивное мягкотканное образование с четкими, ровными контурами, полностью выполняющее весь объем гемоторакса. Визуализируется ателектаз сохранной верхней доли левого легкого (указано стрелкой). Структура образования представлена преимущественно солидным компонентом, равномерно активно накапливающим контрастный препарат. В паренхиме правого легкого компрессионные ателектазы (указано стрелкой)

Fig. 5. а – roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemithorax a massive homogeneous formation that fulfills the entire volume. Airiness in the upper lobe of the left lung is practically not determined (indicated by an arrow). The displacement of the mediastinum and trachea to the right is determined (indicated by an arrow); б – MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. In the left hemithorax, a massive soft tissue formation with clear, even contours is determined, completely fulfilling the entire volume of hemithorax. Atelectasis of the preserved upper lobe of the left lung is visualized (indicated by an arrow). The structure of the formation is represented mainly by a solid component, evenly actively accumulating the contrast preparation. In the parenchyma of the right lung, compression atelectasis (indicated by an arrow)

В кратчайшие сроки начата специфическая терапия по протоколу лечения ППБ, разработанно-

му специалистами Международного регистра ППБ, ветвь для пациентов с гистологическим типом II/III. После первого курса ПХТ по схеме IVADo (ифосфамид, винкристин, актиномицин D, доксорубин) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения опухоли на 37%, объем новообразования по данным КТ ОГК составил 1800 см³. Однако данная клиническая ситуация не расценена как прогрессия заболевания, учитывая возможность опухолевого распада и геморрагического пропитывания ткани опухоли. Принято решение о сокращении тайминга между курсами ПХТ до 15 дней. После 2-го курса ПХТ отмечена стабилизация опухолевого процесса, однако общее состояние ребенка ухудшилось за счет прогрессии дыхательной недостаточности и дисфункции сердечно-сосудистой системы вторичного характера, что потребовало перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации и проведения искусственной вентиляции легких. После 3-го курса отмечена положительная динамика в виде сокращения опухоли на 17% от инициального объема. После 4-го курса – на 72% (рис. 6).

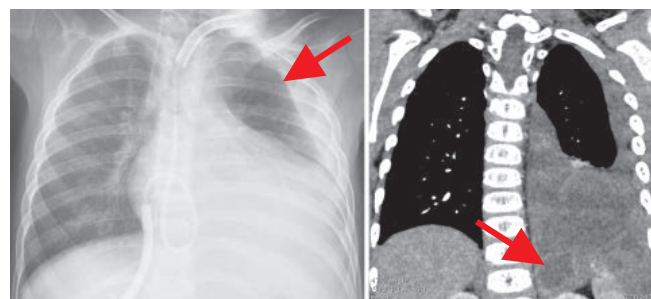


Рис. 6. а – рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее половину объема плевральной полости. Воздушность сохраняется в верхней доле левого легкого, умеренный левосторонний гидроторакс (указано стрелкой). Смещение средостения вправо; б – МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Сокращение объема ранее выявленного образования на 72% от инициального. В структуре отмечается появление большого количества гиподенсивных компонентов (указано стрелкой) – вероятные участки распада

Fig. 6. а – roentgenogram of chest organs in a direct projection. In left hemithorax, a massive homogeneous formation that fulfills half the volume of the pleural cavity. Airiness remains in the upper lobe of the left lung, a moderate left-sided hydrothorax (indicated by an arrow). Displacement of the mediastinum to the right; б – MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. Reducing the volume of previously identified education by 72% of the initial. In the structure there is a large number of hypodense components (indicated by an arrow) – probable decay sites

Проведен оперативный этап в объеме реторакотомии слева и субтотального удаления опухоли. Учитывая наличие отягощенного анамнеза в виде контаминации операционного поля во время предшествующих операций, данное оперативное вмешательство носило циторедуктивный характер.

В настоящее время ребенок продолжает терапию 1-й линии без прогрессии и рецидива заболевания (рис. 7).

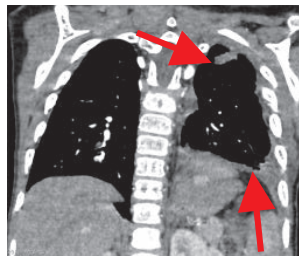


Рис. 7. МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Состояние после удаления образования левого гемоторакса. Определяется остаточный мягкотканый компонент в заднем реберно-средостенном синусе. Постоперационные изменения верхней доли левого легкого (указаны стрелкой)

Fig. 7. MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. Condition after removal of the left hemothorax formation. The residual soft tissue component in the posterior sinus costomediastinalis is determined. Postoperative changes in the upper lobe of the left lung (indicated by an arrow)

Обсуждение

ППБ является редкой эмбриональной опухолью легких и плевры у детей раннего возраста, составляющей менее 1 % всех новообразований легкого детского возраста [3]. В настоящее время, согласно Международному регистру ППБ (International Pleuropulmonary Blastoma Registry – IPPBR, Миннесота, США), известно более 350 зарегистрированных случаев в мире, подтвержденных централизованным референсом гистологических препаратов [1]. Как уже отмечалось выше, выделяют 3 гистологических типа, характеризующихся определенными патогенетическими характеристиками, сроками манифестации, клиническим течением и прогнозом заболевания [2].

I тип ППБ – кистозный, представляет собой кисту с множественными перегородками. Данный тип считается менее агрессивной опухолью с благоприятным прогнозом, возникает в возрасте до 3 лет (медиана возраста постановки диагноза – 8 месяцев) [1, 4, 5], при этом возможна пренатальная диагностика на сроке 31–35 нед гестации [1]. Часто манифестирует клиникой спонтанного пневмоторакса вследствие разрыва кист. Основным методом лечения считается радикальная операция, однако, учитывая рентгенологическую картину кисты легкого и отсутствие онкологической настороженности хирурга, инициальный объем операции почти всегда носит нерадикальный характер. В настоящее время нет единого мнения о целесообразности проведения адъювантной ПХТ.

II и III типы ППБ считаются высоко агрессивными саркомами, характеризующимися неблагоприятным прогнозом. II тип ППБ представлен кистозно-солидным образованием, медиана возраста манифестации – 35 месяцев. III тип ППБ – это полностью солидная опухоль, представляющая собой саркому мягких тканей смешанного типа (mixed-pattern), медиана возраста на момент постановки диагноза – 41 месяц [1]. ППБ II/III типа требуют

комбинированной и комплексной терапии. Проведение неoadъювантной и адъювантной ПХТ по схемам IVADo и VAI продолжительностью 36 нед с попытками радикального оперативного вмешательства значительно улучшает прогноз заболевания. Проведение лучевой терапии в каждом случае решается индивидуально, учитывая радиорезистентность данного вида опухоли.

Одной из особенностей ППБ является возможность прогрессии I типа во II или III гистологический тип [1, 6]. Данная трансформация отмечается в 10 % случаях ППБ I типа, в среднем через 23 мес (разброс – 3–53 мес) от момента хирургического вмешательства [1]. Данные Международного регистра ППБ свидетельствуют об отсутствии различий в частоте развития прогрессии с трансформацией в тип II/III у пациентов с ППБ I типа, получавших или не получавших адъювантную ПХТ, – 11 % против 9 % [1]. Тем не менее все случаи летального исхода в когорте пациентов с ППБ I типа обусловлены прогрессированием в тип II или III [1]. В связи с этим эксперты Международного регистра ППБ в настоящее время рекомендуют проведение адъювантной ПХТ по схеме VAC (викрестин, актиномицин D, циклофосфамид) продолжительностью 41 нед.

Следует отметить, что не всегда кистозный тип ППБ трансформируется до более злокачественного гистологического типа. Эти случаи рассматриваются как регрессия типа I и обозначаются как Ig тип ППБ (регрессивный) [1, 6]. Данный тип также не считается доброкачественным, описаны 2 клинических случая прогрессирования через 53 мес от момента постановки диагноза в более злокачественный тип опухоли [1].

Общая выживаемость при ППБ I типа составляет 91 %, однако при развитии рецидива с трансформацией в тип II или III не превышает 44 % [1, 6].

Стоит отметить, что самым ранним проявлением ППБ является кистозное образование легкого у детей раннего возраста, клинически и рентгенографически неотличимое от доброкачественных врожденных кист легких. Подробный сбор семейного анамнеза и выявление у родственников таких заболеваний, как кисты легких, кистозная нефрома, стромальные опухоли гонад (опухоли из клеток Сертоли–Лейдига), семинома или дисгерминома, полипы кишечника, гиперплазия щитовидной железы и гамартомы, рабдомиосаркома шейки матки и медуллоэпителиома цилиарного тела, помогают заподозрить злокачественный характер кисты. В основе развития данных заболеваний лежат герминальные мутации гена *DICER1*, что в настоящее время позволяет рассматривать *DICER1*-синдром как синдром предрасположенности к развитию различных злокачественных новообразований, в первую очередь ППБ [7, 8].

Дополнительные характеристики, указывающие в пользу ППБ I типа, включают постнатальное выявление образования, поражение более чем одной доли легкого, билатеральное поражение легких, отсутствие питающих опухоль сосудов, смещение средостения и многокамерные кисты [9].

Заключение

Трансформация ППБ I типа в тип II/III является частым вариантом течения заболевания, негативно влияющим на прогноз. Следует отметить, что тактика ведения детей с кистозными поражениями легких должна обсуждаться совместно с участием детского онколога, детского хирурга и специалистов лучевой диагностики. В случае принятия решения о хирургическом удалении образования обязательным являет-

ся пересмотр гистологических препаратов в центрах, специализирующихся на патоморфологии опухолей детского возраста.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Международного регистра ППБ Kris Ann P. Schultz, Yoav H. Messinger, Gretchen M. Williams (Детская больница Миннесоты, США) и Louis P. Dehner (Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R. et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015;121(2):276–85. doi: 10.1002/cncr.29032.
- Dehner L.P., Watterson J., Priest J.R. Pleuropulmonary blastoma. A unique intrathoracic-pulmonary neoplasm of childhood. *Perspectives in Pediatric Pathology* 1995;18:214–26.
- Priest J.R., Watterson J., Strong L. et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996;128(2):220–4. PMID: 8636815.
- Calabria R., Srikanth M.S., Chamberlin K., Bloch J., Atkinson J.B. Management of pulmonary blastoma in children. *Am Surg* 1993;59(3):192–6. PMID: 8476159.
- Wright J.R. Pleuropulmonary blastoma: A case report documenting transition from type I (cystic) to type III (solid). *Cancer* 2000;88(12):2853–8. PMID: 10870072.
- Priest J.R., Hill D.A., Williams G.M. et al. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4492–8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3595.
- Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):14–30. doi: 10.1002/ppul.20917.
- Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325(5943):965. doi: 10.1126/science.1174334.
- Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M. et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg* 2016;51(1):33–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019.