

Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы

М.А. Колчева^{1,2}, Э.В. Кумирова^{1,3,4}, М.И. Лившиц¹, Д.А. Скобеев¹, В.Н. Умеренков¹,
Б.И. Олейников^{1,2}, А.А. Кузнецова^{1,5}, Г.Е. Чмутин^{1,2}

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) — редчайшая опухоль сосудистого ряда, встречающаяся в головном мозге. В педиатрической группе пациентов доля ЭГЭ составляет всего 0,02 % всех новообразований головного мозга, в связи с чем онкогенез и причины возникновения данного новообразования в настоящий момент изучены недостаточно. Внутречерепная локализация ЭГЭ чрезвычайно редка, тем не менее данный вид новообразования должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд при выявлении на магнитно-резонансной томографии множественных внутримозговых образований небольшого размера с гипointенсивным МР-сигналом в режиме T2. Специфической терапии в настоящее время для данного заболевания не разработано, оптимальным способом лечения является хирургическое удаление объемного образования при возможности выполнения данного вида лечения. В нашей статье представлен клинический случай первичного множественного поражения центральной нервной системы у ребенка 14 лет с длительным анамнезом эпилепсии.

По нашим данным, представленный клинический случай первичной множественной ЭГЭ головного мозга в педиатрической популяции является единственным зарегистрированным в мире.

Ключевые слова: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоли мозга, множественные внутречерепные образования, сосудистая опухоль

Для цитирования: Колчева М.А., Кумирова Э.В., Лившиц М.И., Скобеев Д.А., Умеренков В.Н., Олейников Б.И., Кузнецова А.А., Чмутин Г.Е. Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):88–95.

Информация об авторах

М.А. Колчева: ординатор 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>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный научный сотрудник РНЦПР, научный консультант НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
М.И. Лившиц: к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

В.Н. Умеренков: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: wicnic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>

Б.И. Олейников: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, клинический аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: 4ar5@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5954-5505>

А.А. Кузнецова: врач-невролог отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, младший научный сотрудник НПЦ им. З.П. Соловьева, e-mail: nevrolog.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

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>

Вклад авторов

М.А. Колчева, Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Э.В. Кумирова, М.И. Лившиц, А.А. Кузнецова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, одобрение текста рукописи

В.Н. Умеренков, Д.А. Скобеев, Б.И. Олейников, Г.Е. Чмутин: сбор и обработка данных

Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions

M.A. Kolcheva^{1,2}, E.V. Kumirova^{1,3,4}, M.I. Livshits¹, D.A. Skobeev¹, V.N. Umerenkov¹, B.I. Oleynikov^{1,2}, A.A. Kuznetsova^{1,5}, G.E. Chmutin^{1,2}

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; ³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ⁴N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁵Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov of the Moscow City Healthcare Department; 43 Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is one of the rarest vascular tumor found in the brain. In the pediatric group of patients, the proportion of EHE is only 0.02% of all brain neoplasms, and therefore oncogenesis and the causes are currently not well understood. Intracranial localization of EHE is extremely rare, nevertheless, this type of neoplasm should be included in the differential diagnostic series when multiple small intracerebral masses with hypointense MR signal in T2 mode are detected on magnetic resonance imaging. No specific therapy is currently developed for this disease, the optimal treatment is surgical removal of the volumetric mass if this type of treatment is possible. This article presents a clinical case of a primary multiple CNS lesion in a 14-year-old child with a long history of epilepsy.

According to our data, the presented clinical case is the only one registered in the world, with primary multiple CNS EHE of the brain in the pediatric population.

Key words: epithelioid hemangioendothelioma, brain tumor, multiple intracranial masses, vascular tumor

For citation: Kolcheva M.A., Kumirova E.V., Livshits M.I., Skobeev D.A., Umerenkov V.N., Oleynikov B.I., Kuznetsova A.A., Chmutin G.E. Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):88–95.

Information about the authors

M.A. Kolcheva: Resident in Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Chief Lead Officer Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

M.I. Livshits: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of the Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: milivshits@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

V.N. Umerenkov: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: wicnie@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>

B.I. Oleynikov: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Clinical Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: 4ar5@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5954-5505>

A.A. Kuznetsova: Neurologist Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Junior Researcher at the Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: nevolog.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

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, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

Authors' contributions

M.A. Kolcheva, E.V. Kumirova: research design development, data collection, analysis of data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

E.V. Kumirova, M.I. Livshits, A.A. Kuznetsova: research design development, data collection, analysis of data obtained, approval text of the article

V.N. Umerenkov, D.A. Skobeev, B.I. Oleynikov, G.E. Chmutin: data collection and processing

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

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) является редкой опухолью сосудистого происхождения, сочетающей некоторые признаки гемангиомы и ангиосаркомы одновременно. Впервые данное новообразование было описано Weiss и Enzinger [1] в 1982 г. и гистологически классифицировано в виде 4 вариантов: эпителиоидный, веретенообразный, папиллярный и капозиформный. ЭГЭ встречается во всех возрастных группах. У женщин отмечается большая предрасположенность в отличие от мужчин (2:1), корреляция между возрастом и частотой развития ЭГЭ достоверно не выявлена.

ЭГЭ демонстрирует патологические характеристики, присущие как доброкачественным, так и злокачественным новообразованиям. Злокачественными признаками ЭГЭ являются способность к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, а также склонность к развитию рецидивов, причем эти признаки более выражены при локализации образования в веществе головного мозга. Первичный очаг, как правило, локализуется в печени (21%) или печени и легких (18%), или легких (12%), или костной ткани (14%). В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 г. ЭГЭ классифицировалась как новообразование I степени (низкая степень)

злокачественности. По классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) ВОЗ 2021 г. ЭГЭ относится к промежуточным опухолям III степени злокачественности [2], что меняет тактику послеоперационного ведения больных, предполагая более интенсивное наблюдение и обязательное рассмотрение вопроса о необходимости проведения адъювантной терапии.

Прогноз у пациентов с ЭГЭ неясен, поскольку течение заболевания и исходы широко варьируют, от длительной полной ремиссии до стремительного прогрессирования, развития рецидивов и метастазирования [3–5].

Исходя из существующих литературных источников, внутричерепная ЭГЭ в подавляющем большинстве случаев представлена единичным поражением, всего описано 47 подобных случаев. Мультифокальное первичное поражение вещества головного мозга во взрослой когорте пациентов встречается крайне редко [3], в педиатрической группе сообщений о множественном первичном поражении головного мозга, по нашим данным, нет.

В представленном клиническом случае мы описываем клиническое течение первичного мультифокального поражения головного мозга ЭГЭ у девочки 14 лет с длительным анамнезом эпилепсии.

Клинический случай

В нейрохирургическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» обратилась **девочка 14 лет** с жалобами на приступы подергивания в правой руке, постепенно переходящие в дистоническую установку конечности без нарушения сознания. Из анамнеза известно, что с 7 лет пациентка страдает эпилепсией, отмечались пароксизмальные эпизоды в виде резкого испуга, крика, поворота головы и глаз вправо с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ, длительно принимала антиэпилептическую терапию (АЭТ) — препарат вальпроевой кислоты, на фоне терапии в течение 4 лет отмечалась ремиссия, в 12 лет АЭТ полностью отменена. Однако вскоре после отмены эпилептические приступы вернулись, поэтому АЭТ была возобновлена: вальпроевая кислота не позволяла достичь контроля над приступами, проводился подбор АЭТ, на момент поступления получала левитирацетам и окскарбазепин. Несмотря на проведение противосудорожной терапии, частота приступов увеличивалась, в связи с чем амбулаторно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

При обращении в стационар отмечалась резистентность приступов к проводимой АЭТ, стойкая гипокальциемия. Других неврологических отклонений не отмечалось. Эпидемиологический анамнез не отягощен, перенесенных инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств не было, хронические заболевания за исключением эпилепсии отсутствовали.

При МРТ головного мозга выявлено множественное очаговое поражение полушарий головного мозга, преимущественно затылочной доли, с выраженным перифо-

кальным отеком. Кроме затылочной доли отмечалось также поражение премоторной и моторной коры, и в меньшей степени других функциональных зон головного мозга. В стационаре при проведении повторной МРТ головного мозга с контрастным усилением подтверждено первично-множественное внутримозговое опухолевое поражение с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях, очаги интенсивно накапливали контрастное вещество, без динамики в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 1).

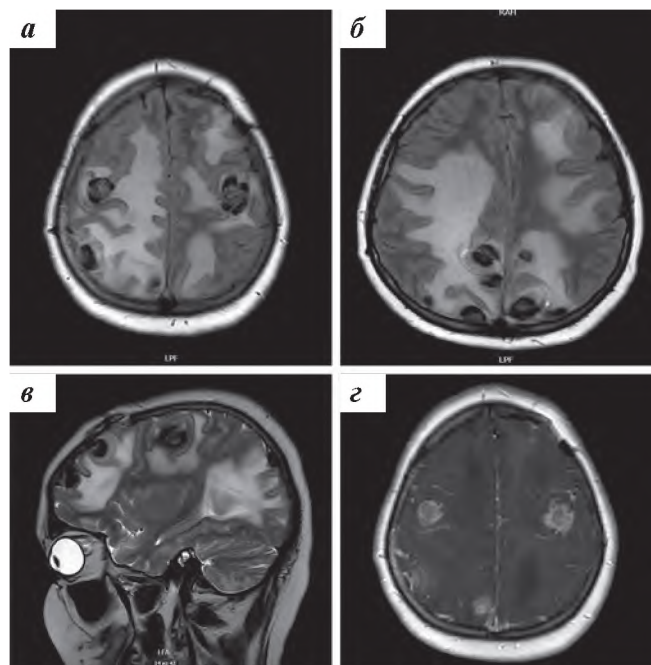


Рис. 1. МРТ пациентки: а, б, в — МР-картина множественных внутримозговых опухолевых образований лобной, теменной и затылочной областей, с выраженным перифокальным отеком в режиме T2, срединная дислокация мозговых структур; з — интенсивное накопление контрастного вещества опухолевыми узлами

Fig. 1. MRI of the patient: а, б, в — MRI picture of multiple intracerebral tumor formations in the frontal, parietal and occipital regions, with severe peritumoral edema in T2 mode, median dislocation of brain structures; з — intensive accumulation of contrast agent by tumor nodes

При оценке МР-картины проводился дифференциальный диагноз между множественными каверномами головного мозга, паразитарной инвазией, метастатическим поражением опухолевым процессом. В общем анализе крови и коагулограмме без значимых изменений, в биохимическом анализе крови отмечалась стойкая гипокальциемия, корригируемая на фоне инфузии препаратов кальция, генез которой остался невыясненным. Исследование крови и цереброспинальной жидкости методом иммуноферментного анализа исключило паразитарную инвазию. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства не выявлено первичного очага и метастазов. В офтальмологическом статусе на глазном дне отмечались застойные диски зрительных нервов, быстрое снижение остроты зрения в течение 10 дней, вероятнее всего, вследствие двустороннего поражения затылочной доли. Проводилась дальнейшая коррекция АЭТ без существенного эффекта, приступы меняли латерализацию.

Учитывая объем поражения и распространенность опухолевого процесса, тотальная резекция не представлялась возможной. В целях установления окончательного диагноза была выполнена биопсия опухолевого узла лобной доли слева. Интраоперационно наблюдалось пролабирование вещества мозга в трепанационное окно, достоверно свидетельствующее о повышении внутричерепного давления. Под контролем интраоперационной навигации удалено одно из образований, располагавшееся субкортикально в правой лобной доле. По результатам гистологического исследования: темно-багровый узел плотностястической консистенции с пролиферацией эпителиоидных и веретеновидных клеток среднего и крупного размера в интактных участках. Гистологическое заключение — экстрагенитальный эндометриоз. В целях подтверждения диагноза были проведены дополнительные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование крови на хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) — патологических изменений получено не было.

Повторно изучен опухолевый материал с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследований в лаборатории патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ. Характеристики стромы достоверно определить не представлялось возможным из-за обширных кровоизлияний и гемосидероза, в клетках образования выявлена экспрессия CD31, Fli1, ERG, Vimentin (рис. 2–4). Окончательно верифицирован диагноз: эпителиоидноклеточная/веретеноклеточная сосудистая опухоль с высокой митотической активностью (до 2–3 фигур митозов), без убедительных признаков вазоформации.

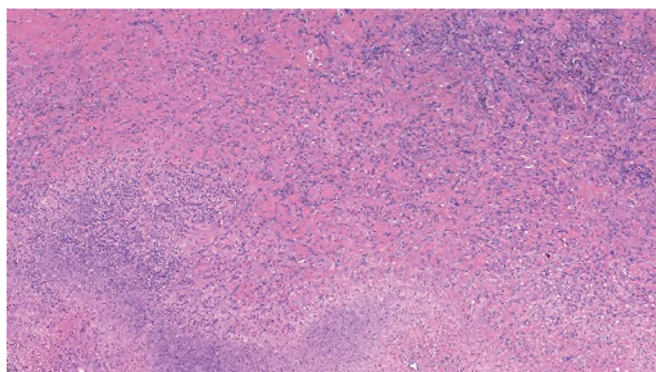


Рис. 2. Опухолевая ткань представлена пролиферацией эпителиоидных и веретеновидных клеток среднего и крупного размера. Клеточные элементы с обильной эозинофильной цитоплазмой, в части клеток определяются немногочисленные интрацитоплазматические вакуоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 2. The tumor tissue is represented by the proliferation of epithelioid and fusiform cells of medium and large size. Cellular elements with abundant eosinophilic cytoplasm, few intracytoplasmic vacuoles are determined in some cells. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$

Опухолевый материал также был изучен с помощью методики профилей метилирования ДНК в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела нейропатологии Института патологии профессор А. von Deimling), где

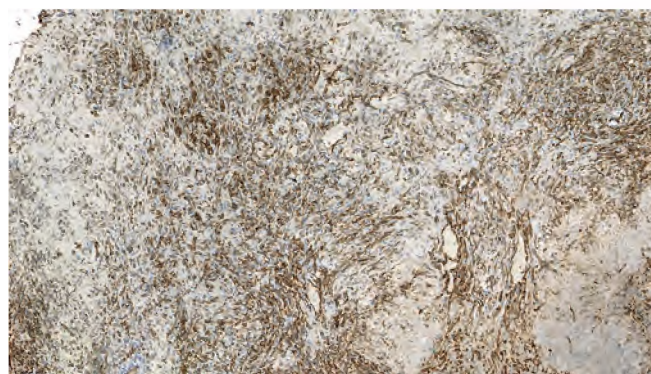


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с анти-CD31 демонстрирует позитивную реакцию в клетках образования, $\times 10$

Fig. 3. Immunohistochemical study with anti-CD31 shows a positive reaction in the formation cells, $\times 10$

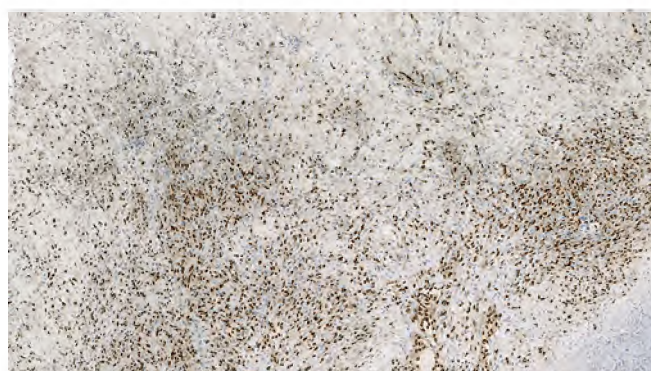


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с анти-ERG демонстрирует позитивную реакцию в клетках образования, $\times 10$

Fig. 4. Immunohistochemical study with anti-ERG shows a positive reaction in the formation cells, $\times 10$

геномную ДНК выделяли из фиксированной формалином залитой парафином ткани опухоли (FFPE) в соответствии со стандартными процедурами и использовали для профилирования метилирования ДНК. Были использованы профили метилирования ДНК на платформах Infinium HumanMethylation850 BeadChip или Infinium MethylationEPIC Kit (Illumina, Сан-Диего, США). Результаты метилирования были классифицированы по версии V12.2 классификатора сарком (www.molecularneuropathology.org), что подтвердило ранее установленный диагноз. Результат молекулярно-генетического исследования демонстрирует принадлежность опухоли к метилиционному классу ЭГЭ с высоким индексом корреляции (более 0,9) (рис. 5).

Method	
Analysis using Illumina Human Methylation 850 (850k) Array and internal sarcoma classifier V12.2.	
Mutational analysis on tumor DNA via "Next Generation Sequencing" on Illumina NextSeq platform for 150 brain tumor-related genes applying the panel NPHD2019A, enriched with Agilent SureSelect method. The data were filtered for exonic alterations, which are not reported in the 1000-genome database.	
Findings	
Classification, "sarcoma classifier"	methylation class epithelioid haemangioidendothelioma
Version, "sarcoma classifier"	V12.2 Score: 0.98
Copy number variations:	focal loss on chromosome 12q

Рис. 5. Результат молекулярно-генетического исследования демонстрирует принадлежность опухоли к метилиционному классу ЭГЭ с высоким индексом корреляции (более 0,9)

Fig. 5. The result of a molecular genetic study demonstrates that the tumor belongs to the methylation class of the EHE with a high correlation index (more than 0.9)

Стоит отметить, что иммуногистохимические исследования на мембранный белок межклеточных контактов эндотелиальных клеток — CD31 и фактор транскрипции сосудистых новообразований — ERG, выполненные в лаборатории патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, также обладают высокой чувствительностью и специфичностью и могут быть использованы для достоверного подтверждения эндотелиального генеза данных новообразований. Уникальным признаком ЭГЭ является наличие молекулярного маркера — хромосомной транслокации, приводящей к слиянию генов *WWTR1-CAMTA1*, что используется в качестве подтверждения ЭГЭ в сомнительных случаях [6]. Гены *WWTR1-CAMTA1* играют важную роль в онкогенезе [7]. Их слияние посредством транслокации является отличительной чертой ЭГЭ любой локализации [8]. В опухолевом материале нашего клинического случая, исследованного дополнительно с помощью РНК-секвенирования, данного слияния выявлено не было. Тем не менее данный факт не влияет на окончательный диагноз в случае наличия подтверждения методикой ДНК-метилирования.

В течение 3 нед после поступления пациентки в Морозовскую ДГКБ ее состояние постепенно ухудшалось за счет прогрессирующей потери зрения с развитием амавроза, учащения резистентных к терапии эпилептических приступов. Учитывая невозможность осуществления радикального оперативного вмешательства и использования лучевой терапии ввиду выраженного перифокального отека, проводилась таргетная терапия препаратом группы ингибиторов тирозинкиназ, гормональная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), противоотечная терапия фуросемидом и АЭТ в виде постоянного приема леветирацетама, окскарбазепина, топирамата. При попытках деэскалации гормональной терапии наблюдалось учащение судорожных приступов.

С учетом данных зарубежной литературы о потенциальной эффективности пазопаниба [9] — мультикиназного ингибитора протеинкиназ (в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (*VEGFR-1, -2, -3*) в отношении ЭГЭ препарат был использован и у нашей пациентки. Проведено лечение таргетным препаратом пазопаниб в дозе 400 мг 1 раз в течение 60 дней. Ингибитор *m-TOR* в нашем случае не использовался, однако имеются данные об удовлетворительных клинических результатах применения таких препаратов [8, 10]. В течение первого месяца отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты судорожных приступов, некоторого уменьшения перифокального отека на контрольном МРТ-исследовании, что, вероятнее всего, было связано с использованием ГКС, чем с приемом таргетного препарата. Однако в дальнейшем состояние пациентки вновь ухудшилось: появились головная боль, резистентные к терапии эпилептические приступы, эпизоды нарушения сознания. Контрольная МРТ головного мозга через 2 мес от начала приема пазопаниба свидетельствовала о нарастании перифокального отека без видимого увеличения размеров образований, с появлением одного

нового очага поражения в головном мозге. Проводимая симптоматическая терапия (ГКС, противоотечная, антиэпилептическая) не имела значимого эффекта. Летальный исход наступил в результате прогрессии заболевания, нарастания отека и дислокации головного мозга. Общий срок наблюдения за пациенткой составил 1,5 года с момента поступления в стационар.

Обсуждение

Термин ЭГЭ был впервые предложен Weiss и Enzinger в 1982 г. для обозначения сосудистой опухоли с промежуточными признаками гемангиомы и ангиосаркомы, имеющей эпителиоидные черты [1]. Данная опухоль, как правило, развивается в легких, печени, костях и мягких тканях. В литературе описано 47 случаев внутричерепной локализации ЭГЭ у взрослых пациентов [4, 5, 11–28], по которым Zheng et al. представили литературный обзор [28].

Случаи педиатрической ЭГЭ чрезвычайно редки. В мировой литературе описано не более 10 случаев у детей [14–18, 29–32]. Средний возраст пациентов широко варьирует от 1 года до 80 лет. О наследственных случаях не сообщается. Было предположено несколько факторов риска развития ЭГЭ печени, включая пероральные контрацептивы, винилхлорид [21], асбест, алкоголь, торотраст, травму печени, вирус гепатита и хроническое заболевание печени. Тем не менее не сообщалось о выявлении факторов риска развития именно внутричерепной ЭГЭ. Когорта пациентов детского возраста с внутричерепной ЭГЭ [12] представлена в таблице.

Надо отметить, что типичных исключительно для ЭГЭ КТ или МРТ рентгенологических признаков не существует. В нашем случае были продемонстрированы многочисленные небольшие узлы в головном мозге с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях, что может быть характерно для широкого спектра патологий, таких как множественные каверномы, метастатическое поражение, паразитарная инвазия. В литературе обсуждается привлекательность метода позитронной эмиссионной томографии/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, но для опухолей, локализующихся экстракраниально [33]. Однако чувствительность данного радиофармпрепарата (РФП) не изучена в силу редкости ЭГЭ в ЦНС, так же, как и традиционно используемых для оценки опухолей мозга РФП (^{11}C -метионин и тирозин). Хотя ЭГЭ встречается редко, следует помнить о существовании данного новообразования в классификации и включать его в дифференциально-диагностический ряд при ведении пациентов с множественными внутримозговыми образованиями [34]. Данный клинический случай также интересен тем, что первично-множественное распространение опухоли не метастатического характера в детском возрасте ранее не описывалось в литературе.

Клиническое течение ЭГЭ также вариабельно. В некоторых сообщениях представлены случаи без прогрессирования с длительным периодом наблюде-

Случаи внутричерепной ЭГЭ в педиатрической группе пациентов, опубликованные в литературе

Cases of intracranial EHE in the pediatric patient group published in the literature

№	Описанные в литературе детские случаи <i>Children's cases described in the literature</i>	Возраст, пол <i>Age, gender</i>	Зона поражения ЭГЭ <i>EHE damage zone of the brain</i>	Проведенное хирургическое лечение <i>Performed surgical treatment</i>	Адьювантная терапия в послеоперационном периоде <i>Adjuvant therapy in the postoperative period</i>	Исход <i>Outcome</i>
1	Chen et al. [14]	7 лет, девочка <i>7 years old, girl</i>	Правый Гассеров узел <i>Right Gasser knot</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Нет признаков остаточной опухоли (катамнез 5 лет) <i>No signs of residual tumor (follow-up 5 years)</i>
2	Chen et al. [14]	3 месяца, мальчик <i>3 months, boy</i>	Продолговатый мозг <i>Medulla</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Химиотерапия <i>Chemotherapy</i>	Уменьшение размеров опухоли (катамнез 4 года) <i>Reducing the size of the tumor (follow-up 4 years)</i>
3	Chow et al. [15]	4 месяца, мальчик <i>4 months, boy</i>	Правая лобно-височная область <i>Right frontotemporal region</i>	Субтотальное удаление, 4 раза <i>Subtotal removal, 4 times</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив дважды, далее выпал из группы наблюдения <i>Relapsed twice, then dropped out of the observation group</i>
4	Hodaie et al. [16]	4 месяца, мальчик <i>4 months, boy</i>	Левая височная доля <i>Left temporal lobe</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Нет признаков остаточной опухоли (катамнез 1 год) <i>No signs of residual tumor (follow-up 1 year)</i>
5	Lien et al. [17]	2 недели, мальчик <i>2 weeks, boy</i>	Правая височно-затылочная область <i>Right temporo-occipital region</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Летальный, на следующий день после операции <i>Lethal, the day after surgery</i>
6	Mohan et al. [18]	15 лет, девочка <i>15 years old, girl</i>	Правая лобно-височно-теменная область <i>Right frontotemporo-parietal region</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Лучевая терапия <i>Radiation therapy</i>	Рецидив в течение 3 нед, летальный исход в течение 4 нед с момента операции <i>Relapse within 3 weeks, death within 4 weeks of surgery</i>
7	Tamman et al. [29]	4 года, мальчик <i>4 years old, boy</i>	Левый церебральный угол <i>Left cerebropontine angle</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Лучевая терапия <i>Radiation therapy</i>	Остаточный фрагмент опухоли, без роста (катамнез 2 мес) <i>Residual fragment of the tumor, without growth (follow-up 2 months)</i>
8	Taratuto et al. [30]	4 года, мальчик <i>4 years old, boy</i>	Правая теменная доля <i>Right parietal lobe</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Нет <i>No</i>	Остаточный фрагмент опухоли, без роста (катамнез 6 лет) <i>Residual fragment of the tumor, without growth (follow-up 6 years)</i>
9	Venizelos et al. [31]	11 месяцев, мальчик <i>11 months, boy</i>	Правая височно-теменно-затылочная область <i>Right temporo-parieto-occipital region</i>	Тотальное удаление, 2 раза <i>Total removal, 2 times</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив в течение 6 мес, нет признаков остаточной опухоли после 2-й операции <i>Recurrence within 6 months, no evidence of residual tumor after 2nd operation</i>
10	Aniba et al. [32]	3 года, девочка <i>3 years old, girl</i>	Орбита, кавернозный синус, левый верхний носовой ход <i>Orbit, cavernous sinus, left superior nasal passage</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив в течение 2 мес, летальный исход в течение 2 мес с момента операции <i>Relapse within 2 months, death within 2 months of surgery</i>

ния [17], в то время как в других — случаи с быстрым ухудшением состояния [3, 4, 11].

При анализе клинических случаев в педиатрической практике отсутствуют случаи с множественным церебральным поражением, летальность отмечалась в случаях тотального и субтотального удаления, однако независимо от проведения адьювантной терапии после оперативного вмешательства часть наблюдаемых пациентов детского возраста выжили с одним внутричерепным очагом. В нашем клиническом наблюдении мы предполагаем, что агрессивное течение ЭГЭ у нашей пациентки было связано с невозможностью оперативного лечения, множественной локализацией очагов с перифокальным отеком и смещением сре-

динных структур, что приводило к прогрессирующему повышению внутричерепного давления.

Несмотря на отсутствие единых рекомендаций по лечению пациентов с ЭГЭ ввиду ее редкости, основным методом терапии остается удаление солитарных и полностью резектабельных внутричерепных поражений [14, 22]. В то же время опубликованы случаи выраженного интраоперационного кровотечения из опухолевого узла [15–17], а также летального исхода во время операции [26]. Хирургические возможности при множественных внутричерепных поражениях могут быть ограниченными, как это наблюдается в нашем примере. В некоторых случаях опубликовано применение лучевой или химиотерапии, но эффек-

тивность такого лечения не доказана [9]. В качестве таргетной терапии могут быть применены ингибиторы протеинкиназ, блокирующие ангиогенез сосудов опухоли и ее рост, а также mTOR-ингибитор (рапамицин — препарат сиролimus) [8], что в сочетании с приемом ГКС имеет удовлетворительный эффект в виде стабилизации заболевания сроком до 5 лет [8, 10] или незначительного уменьшения опухолевого узла в размерах [33]. В нашем случае в качестве таргетной терапии использовался ингибитор протеинкиназ [9], что, возможно, в сочетании с ГКС стабилизировало заболевание у пациентки на непродолжительное время, но не имело значимого позитивного эффекта.

Заключение

ЭГЭ головного мозга у детей — экстремально редкая патология. Может проявляться в виде одиночных или множественных внутримозговых образований, что затрудняет диагностику и раннюю верификацию опухоли. Клинические проявления ЭГЭ могут быть весьма разнообразны, а течение заболевания — стремительным, что в случае множественного поражения головного мозга является плохим прогностическим

признаком и может свидетельствовать об агрессивности роста опухоли. Данный вид опухоли следует включать в дифференциально-диагностический ряд при наличии множественных внутримозговых поражений с низкой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях при МРТ. Молекулярно-генетическое исследование в целях выявления слияния генов *WWTR1-CAMTA1* с использованием современных высокотехнологичных методик, таких как ДНК-метилирование и РНК-секвенирование, рекомендовано для проведения дифференциальной диагностики ЭГЭ. В мировой литературе описано положительное влияние таргетной терапии ингибиторами протеинкиназ (тирозинкиназ), однако значимых успехов в увеличении продолжительности жизни пациентов на сегодняшний день не получено. В последнее время предлагается терапия mTOR-ингибиторами, имеющая более позитивный эффект на продолжительность жизни по сравнению с другими предложенными способами терапии. Однако случаев излечения заболевания при использовании данного вида терапии на сегодняшний день не зарегистрировано, прогноз остается крайне неблагоприятным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50(5):970–81. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cncr2820500527>3.0.co;2-z.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Figarella-Branger D., editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classification 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.
- Díaz R., Segura Á., Calderero V., Cervera I., Aparicio J., Jordá M.V., Pellín L. Central nervous system metastases of a pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Eur Respiratory J*. 2004;23:483–6. doi: 10.1183/09031936.04.00060104.
- Endo T., Su C.C., Numagami Y., Shirane R. Malignant intracranial epithelioid hemangioendothelioma presumably originating from the lung: Case report. *J Neurooncol*. 2004;67:337–43. PMID: 23759830.
- Fernandes A.L., Ratilal B., Mafra M., Magalhaes C. Aggressive intracranial and extra-cranial epithelioid hemangioendothelioma: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2006;26:201–5. doi: 10.1147/mf.1436203671.
- Gu H.L., Zeng S.X., Chang Y.B., Lin Z., Zheng Q.J., Zheng X.Q., Peng Z.W., Zhan S.Q. Multidisciplinary treatment based on surgery leading to long-term survival of a patient with multiple asynchronous rare primary malignant neoplasms: a case report and literature review. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1135–41. doi: 10.3892/ol.2014.2833.
- Soape M.P., Verma R., Payne J.D., Wachtel M., Hardwicke F., Cobos E. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: finding uses for thalidomide in a new era of medicine. *Case Rep Gastrointest Med*. 2015;2015:326795. doi: 10.1155/2015/326795.
- Engel E.R., Cournoyer E., Adams D.M., Stapleton S. A retrospective review of the use of sirolimus for pediatric patients with epithelioid hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42:e826–9. PMID: 31714437. doi: 10.1097/MPH.0000000000001643.
- Rosenberg A., Agulnik M. Epithelioid Hemangioendothelioma: Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(4):19. doi: 10.1007/s11864-018-0536-y.
- Ji Y., Chen S., Yang K., Xia C., Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1.
- Fryer J.A., Biggs M.T., Katz I.A., Brazier D.H., Shakespeare T.P. Intracranial epithelioid hemangioendothelioma arising at site of previously excised atypical meningioma. *Pathology*. 1998;30(2):95–9. doi: 10.1080/00313029800169026.
- Baehring J.M., Dickey P.S., Bannykh S.I. Epithelioid hemangioendothelioma of the suprasellar area: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:1289–93. PMID: 27656318.
- Chan Y.L., Ng H.K., Poon W.S., Cheung H.S. Epithelioid haemangioendothelioma of the brain: A case report. *Neuroradiology*. 2001;43:848–50. PMID: 11688702.
- Chen T.C., Gonzalez-Gomez I., Gilles F.H., McComb J.G. Pediatric intracranial hemangioendotheliomas: Case report. *Neurosurgery*. 1997;40:410–4. PMID: 9007881.
- Chow L.T., Chow W.H., Fong D.T. Epithelioid hemangioendothelioma of the brain. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:619–25. PMID: 1376023.
- Hodaie M., Becker L., Teshima I., Rutka J.T. Total resection of an intracerebral hemangioendothelioma in an infant. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34:104–12. PMID: 11287811. doi: 10.1159/000056003.
- Llena J.F., Hirano A., Inoue A. Vasoformative tumor of the brain – Immunohistology and ultrastructure. *Clin Neuropathol*. 1984;3:155–9. PMID: 6434214.
- Mohan S.M., Symss N.P., Pande A., Chakravarthy V.M., Ramamurthi R. Intracranial epithelioid hemangioendothelioma. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:863–8. PMID: 15218955. doi: 10.1023/b:neon.0000027760.84461.c7.
- D'Annibale M., Piovanello P., Carlini P., Del Nonno F., Sciarretta F., Rossi M., Berloco P., Iappelli M., Lonardo M.T., Perrone R., Donnorso R. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2002;34:1248–51. doi: 10.1016/s0041-1345(02)02751-3.
- Gelin M., Van de Stadt J., Rickaert F., Adler M., Lambilliotte J.P. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with

- vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 1989;8(1):99–106. doi: 10.1016/0168-8278(89)90168-2.
21. Golash A., Strang F.A., Reid H. Intracranial haemangioendothelioma mimicking a meningioma. *Br J Neurosurg.* 1999;13:594–7. PMID: 10715730. doi: 10.1080/02688699943123.
 22. Hamlat A., Casallo-Quilliano C., Saikali S., Lesimple T., Brassier G. Epithelioid hemangioendothelioma of the infundibular-hypothalamic region: Case report and literature review. *J Neurooncol.* 2004;67:361–6. PMID: 15164993. doi: 10.1023/b:neon.0000024240.97378.d0.
 23. Hurley T.R., Whisler W.W., Clasen R.A., Smith M.C., Bleck T.P., Doolas A., Dampier M.F. Recurrent intracranial epithelioid hemangioendothelioma associated with multicentric disease of liver and heart: Case report. *Neurosurgery.* 1994;35:148–51. PMID: 7936138. doi: 10.1227/00006123-199407000-00024.
 24. Kitaichi M., Nagai S., Nishimura K., Itoh H., Asamoto H., Izumi T., Dail D.H. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J.* 1998;12:89–96. PMID: 9701420. doi: 10.1183/09031936.98.12010089.
 25. Kubota T., Sato K., Takeuchi H., Handa Y. Successful removal after radiotherapy and vascular embolization in a huge tentorial epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *J Neurooncol.* 2004;68:177–83. PMID: 15218955. doi: 10.1023/b:neon.0000027760.84461.c7.
 26. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvett A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
 27. Mistry A.M., Gorden D.L., Busler J.F., Coogan A.C., Kelly B.S. Diagnostic and therapeutic challenges in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43:521–5. PMID: 22544493. doi: 10.1007/s12029-012-9389-y.
 28. Zheng J., Liu L., Wang J., Wang S., Cao Y., Zhao J. Primary intracranial epithelioid hemangioendothelioma: A low-proliferation tumor exhibiting clinically malignant behavior. *J Neurooncol.* 2012;110:119–27. doi: 10.1007/s11060-012-0945-x.
 29. Tammam A.G., Lewis P.D., Crockard H.A. Cerebellopontine angle epithelioid haemangioendothelioma in a 4-year-old boy. *Childs Nerv Syst.* 1997;13:648–50. PMID: 9454988. doi: 10.1007/s003810050162.
 30. Taratuto A.L., Zurbriggen G., Sevlever G., Saccoliti M. Epithelioid hemangioendothelioma of the central nervous system. Immunohistochemical and ultrastructural observations of a pediatric case. *Pediatr Neurosci.* 1998;14:11–4. PMID: 3217280. doi: 10.1159/000120355.
 31. Venizelos I.D., Paradinas F.J. Primary paediatric intracranial epithelioid haemangioendothelioma. *Histopathology.* 2002;41:172–4. PMID: 12147098. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01424_3.x.
 32. Aniba K., Laghmari M., Lmejjati M., Ghannane H., Ait Benali S. A tragical paediatric case history of intraorbital and intracranial epithelioid hemangioendothelioma. *Case Rep Neurol Med.* 2012;2012:396097. doi: 10.1155/2012/396097. PMID: 23133764.
 33. Frota Lima L.M., Packard A.T., Broski S.M. Epithelioid hemangioendothelioma: evaluation by ¹⁸F-FDG PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;11(2):77–86. PMID: 34079637.
 34. Parajón A., Vaquero J. Meningeal intracranial epithelioid hemangioendothelioma: Case report and literature review. *J Neurooncol.* 2008;88:169–73. PMID: 18278439. doi: 10.1007/s11060-008-9543-3.

Статья поступила в редакцию: 26.08.2022. Принята в печать: 18.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 26.08.2022. Accepted for publication: 18.11.2022.