

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135



Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием

В.Б. Карахан¹, Е.В. Прозоренко^{1,2}, Г.Л. Менткевич³, И.С. Долгополов³, Н.В. Севян^{1,2}, Д.М. Белов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

Контакты: Евгений Владимирович Прозоренко prozorenko1984@mail.ru

В статье представлен клинический случай атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли с одним из самых длительных описанных в литературе катамнезом (109 мес) при высоком качестве жизни. У пациентки первоначально обнаружена и тотально удалена гигантская опухоль лобной доли с распространением в боковой желудочек, гистологически диагностированная как примитивная нейроэктодермальная опухоль. Комплексное лечение с включением лучевой терапии, высокодозной полихимиотерапии и клеточной иммунотерапии, в том числе интратекальной, обеспечило 4-летний безрецидивный период. Рецидив новообразования был повторно удален. Длительность 2-й ремиссии составила 34 мес. В дальнейшем наблюдалось многоэтапное метастазирование опухоли по ликворопроводящим путям головного и спинного мозга. При этом дважды выполнено микрохирургическое лечение с удалением симптомных метастазов в области IV и III желудочков. При повторных морфологических исследованиях данная опухоль была верифицирована как атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль. Представленный клинический случай демонстрирует роль активной хирургической тактики в эффективном продолжительном комплексном лечении данной тяжелой патологии.

Ключевые слова: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, интратекальная иммунотерапия, внутрижелудочковые метастазы

Для цитирования: Карахан В.Б., Прозоренко Е.В., Менткевич Г.Л. и др. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):127–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135

Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade

V.B. Karakhan¹, E.V. Prozorenko^{1,2}, G.L. Mentkevich³, I.S. Dolgoplov³, N.V. Sevyan^{1,2}, D.M. Belov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Tver' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sovetskaya St., Tver' 170100, Russia

Contacts: Evgeny Vladimirovich Prozorenko prozorenko1984@mail.ru

The article presents a clinical case of atypical teratoid rhabdoid tumor with one of the longest catamnesis described in literature (109 months) and high quality of life. First, a giant tumor of the frontal lobe with advancement into a lateral

ventricle was found in a female patient and totally removed. It was histologically diagnosed as primitive neuroectodermal tumor. Combination treatment consisting of radiotherapy, high-dose polychemotherapy and cellular immunotherapy including intrathecal therapy led to 4-year recurrence-free period. Recurrence of the tumor was resected. The period of the 2nd remission was 34 months. Subsequently, multistage metastasis of the tumor through cerebrospinal fluid tracts of the brain and spinal cord was observed. Twice microsurgical treatment with removal of symptomatic metastases in ventricles IV and III was performed. In repeat morphological examinations, the tumor was verified as atypical teratoid rhabdoid tumor. The presented clinical case shows the role of active surgical tactics in effective long-term combination treatment of this severe pathology.

Keywords: atypical teratoid rhabdoid tumor, intrathecal immunotherapy, intraventricular metastases

For citation: Karakhan V.B., Prozorenko E.V., Mentkevich G.L. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):127–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135

Введение

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) является редким высокоагрессивным эмбриональным первичным злокачественным новообразованием центральной нервной системы (ЦНС), поражающим преимущественно головной мозг и характеризующимся неблагоприятным прогнозом [1]. При данной патологии наблюдается совместное присутствие рабдоидного, примитивного нейроэпителиального, эпителиального и мезенхимального компонентов. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль обладает склонностью к быстрому рецидивированию и метастазированию по ликворопроводящим путям. Она часто встречается у детей и молодых пациентов: средний возраст постановки диагноза составляет 31–37 мес, при этом 38 % больных имеют метастатическое поражение [2,3]. Средний возраст взрослых пациентов с АТРО – 32 года [4].

Новообразование преимущественно локализуется субтенториально. Наиболее частыми отделами головного мозга, в которых возникает первичная опухоль, являются мозжечок (17,8 % случаев), желудочки (16,1 % случаев) и лобные доли (12,6 % случаев) головного мозга [2, 5].

К терапии 1-й линии относят хирургическое лечение. Цель операции – удаление новообразования в максимальном объеме [6]. Тотальное удаление первичной опухоли удается выполнить в 23 % случаев у взрослых и в 46,5 % – у детей, при этом у большинства пациентов в дальнейшем проводится химио- (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) (у детей – с 3 лет) [3, 4]. Медиана выживаемости детей с АТРО, которым выполнено лечение, составляет от 2,5 до 13,5 мес, взрослых пациентов – 23 мес [4, 5, 7]. Двухлетняя общая выживаемость равна 66,2 % [8]. Пятилетняя выживаемость больных, получавших активное противоопухолевое лечение, составляет от 29,9 до 56,3 %, при этом она значительно ниже у детей младше 3 лет (27,7 %), но выше у пациентов с локализованной формой заболевания, которым после операции назначали ЛТ и ХТ (46,8 %) [9, 10].

Определенные надежды на улучшение прогноза у данных пациентов возлагаются на иммунотерапию, при которой не отмечается серьезных побочных эффек-

фектов [11]. Однако попыток интратекального введения аутологических лимфоцитов больным с АТРО головного мозга не предпринималось.

Ниже представлен клинический случай многоэтапного комплексного лечения АТРО, включавшего активную хирургическую тактику и интратекальную иммунотерапию.

Клинический случай

Лечение первичной опухоли

Пациентка Ш. заболела в апреле 2008 г. в возрасте 15 лет. У нее появилась головная боль, затем – тошнота и рвота на высоте приступов цефалгии, двоение в глазах. В ходе магнитно-резонансной терапии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, проведенной 03.09.2008, в правой лобной доле выявлена массивная опухоль максимальными размерами 80 × 71 мм, сдавливающая передний рог правого бокового желудочка (рис. 1). Тотальное микрохирургическое удаление опухоли правой лобной доли и переднего рога правого бокового желудочка головного мозга выполнено 22.09.2008 (см. рис. 1).

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз «центральная примитивная нейроэктодермальная опухоль» (ПНЭО) (по классификации *Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System* Всемирной организации здравоохранения).

С октября по декабрь 2008 г. проведена ЛТ в объеме краниоспинального облучения (до суммарной очаговой дозы (СОД) 36 Гр) с дополнительным облучением ложа опухоли (до СОД 54 Гр). На момент начала ЛТ заболевание было в стадии R0M0. По окончании лечения пациентка получила 4 курса высокодозной ХТ согласно протоколу лечения медуллобластомы и ПНЭО ЦНС стандартного риска Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Курсы ХТ включали в себя винкристин в дозе 1 мг/м² в сутки в 1-й и 6-й дни, цисплатин в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день, циклофосфамид в дозе 2000 мг/м² в сутки во 2-й и 3-й дни. Через 24 ч после курса ХТ проведена

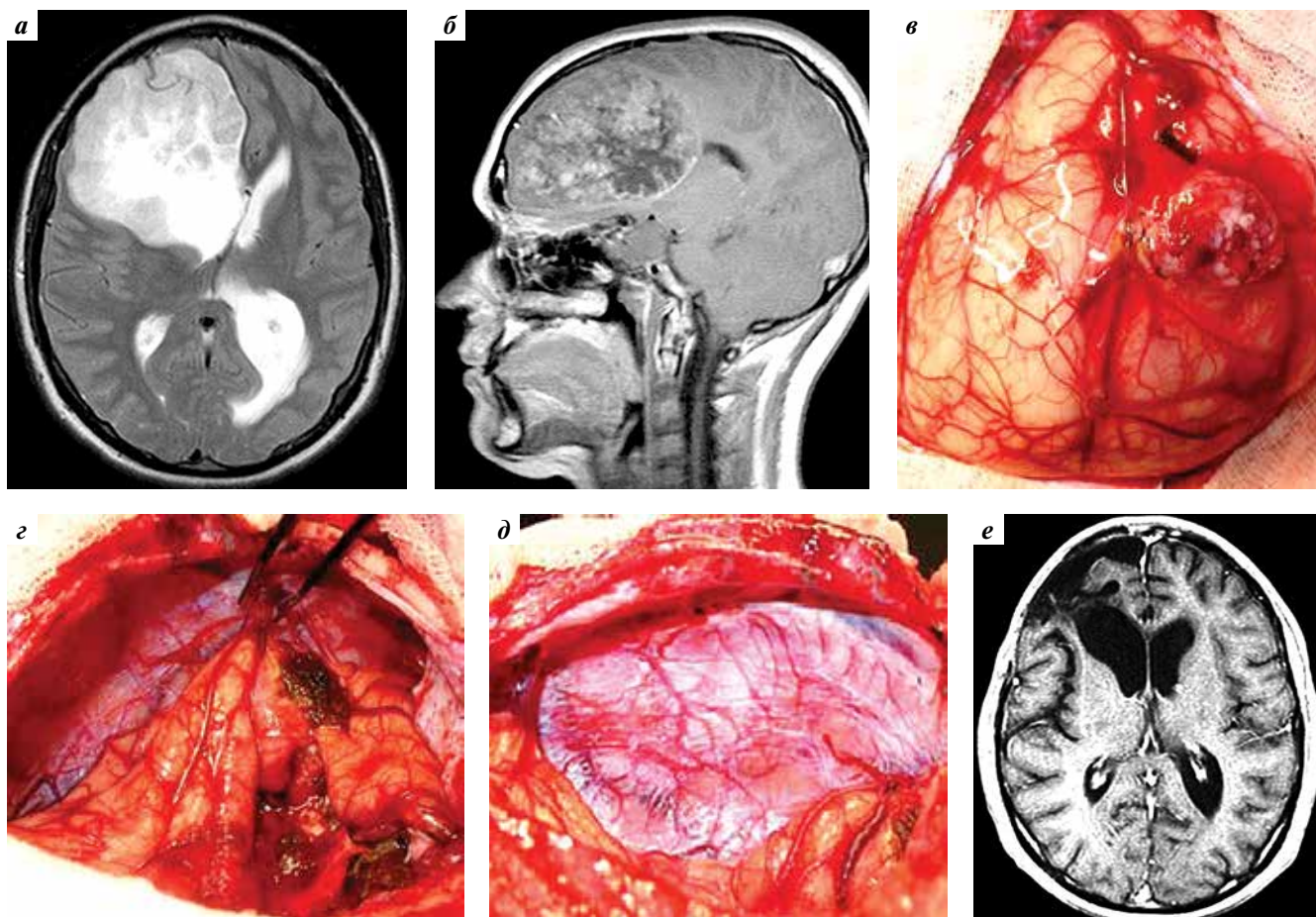


Рис. 1. Хирургическое удаление первичной обширной опухоли правой лобной доли головного мозга, врастающей в передний рог и тело правого бокового желудочка: а – магнитно-резонансная терапия (МРТ), аксиальная проекция, режим Т2; б – МРТ, сагиттальная проекция, режим Т1 с контрастным усилением; в – прорастание опухоли в истонченную кору лобной доли с пролабированием в рану; г – ложе тотально удаленной опухоли, коагуляция дренажной вены; д – ложе удаленной опухоли в сагиттальной проекции (обнажен большой серповидный отросток, отмечается глубокое западение коры); е – контрольная МРТ, режим Т1 с контрастным усилением

Fig. 1. Surgical removal of the primary large tumor of the brain growing into the anterior horn and body of the lateral ventricle: a – T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI), axial projection; б – T1-weighted contrast-enhanced MRI, sagittal projection; в – tumor growth into the degraded cortex of the frontal lobe with prolapse into the wound; г – bed of the totally removed tumor, coagulation of the draining vein; д – bed of the removed tumor in the sagittal projection (falciform process is visible, deep impaction of the cortex is visible); e – control T1-weighted contrast-enhanced MRI

трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток, полученных до начала ЛТ путем аппаратного цитофереза.

Лечение локального рецидива

В июне 2012 г. отмечено появление зоны накопления контрастного вещества в ложе первичной опухоли размером <10 мм с тенденцией к росту образования при контрольных исследованиях. В ходе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией головного мозга с метионином (^{11}C -MET), в октябре 2012 г. обнаружен участок накопления радиофармпрепарата размерами $22 \times 24 \times 12$ мм (ИНтах 2,2). Таким образом, продолжительность ремиссии составила 57 мес. В феврале 2013 г. проведена повторная операция в объеме удаления рецидивной опухоли, врастающей в передний рог правого желудочка головного мозга, схожей с первичной опухолью по гистологической картине (рис. 2).

С марта по апрель 2013 г. проведены 2 курса высокодозной ХТ по схеме: тиофосфамид в дозе 300 мг/м^2 в сутки в 1-й и 2-й дни, карбоплатин в дозе 510 мг/м^2 в сутки в 1-й и 2-й дни с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в дозе $1,7$ и $2,0 \times 10^6$ СД34+/кг массы тела пациентки после 1-го и 2-го курсов соответственно. Восстановление лейкоцитов ($>1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($>20 \times 10^{11}/\text{л}$) наблюдалось на 9-й и 10-й дни и на 11-й и 13-й дни после 1-й и 2-й высокодозной ХТ соответственно. Наблюдались геморрагическая и инфекционная токсичность III степени на фоне 1-й и 2-й высокодозной ХТ и гастроинтестинальная токсичность II степени после 2-й высокодозной ХТ.

По окончании программной терапии по данным МРТ констатирована 2-я полная ремиссия. Параллельно из аутологичных клеток пациентки и образца опухолевой ткани в Национальном медицинском исследовательском

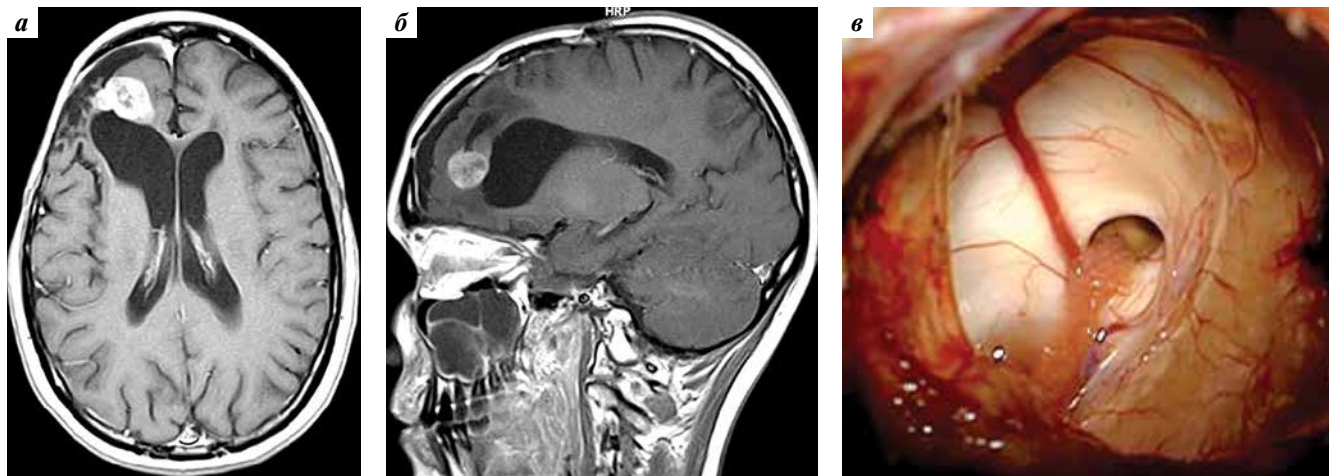


Рис. 2. Локальный рецидив новообразования (2012): а, б – магнитно-резонансная томография в аксиальной и сагиттальной проекциях, режим T1 с контрастом; в – вид структур правого бокового желудочка и межжелудочкового отверстия после удаления рецидива первичной опухоли

Fig. 2. Local recurrence of the tumor (2012): а, б – T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in the axial and sagittal projections; в – appearance of the structures of the right lateral ventricle after removal of the recurrence of the primary tumor

центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России были изготовлены дендритная вакцина и аутологичные цитотоксические Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ). С июля 2013 г. по январь 2015 г. проводилась клеточная персонифицированная иммунотерапия с подкожным введением аутологичной дендритной вакцины и интратекальным введением Т-ЦТЛ с интервалом в 1–2 мес. На этом фоне отмечено появление склеродермоподобных очагов на коже головы и туловища, в связи с чем иммунотерапия была прервана.

Лечение метастатических очагов

Первый каскад метастазирования. Длительность 2-й ремиссии составила 34 мес. В апреле 2015 г. в ходе контрольной МРТ отмечено появление очага накопления контраста в области латеральной стенки левого бокового желудочка. По данным контрольных МРТ от августа, сентября и декабря 2015 г., апреля и июня 2016 г. обнаружены появление и медленный рост множественных метастатических очагов по стенкам боковых желудочков, III желудочка и по оболочкам головного и спинного мозга (рис. 3 а–в).

Клиническая симптоматика отсутствовала, специализированного лечения больная не получала. Учитывая медленный темп прогрессии, не характерный для ПНЭО, препараты были направлены на пересмотр к профессору А.Г. Коршунову из Университета Гейдельберга (Германия). В августе 2016 г., через 13 мес после выявления внутрижелудочковых метастазов, сделано следующее морфологическое заключение: тератоидно-рабдоидная опухоль, SHH-вариант. Отмечается потеря ядерной экспрессии белка INI-1 из-за активирующей мутации гена SMARCB1 – супрессора опухолевого роста, расположенного в длинном плече 22q11.2. Промоутер гена MGMT не метилирован.

Появление общемозговой клинической симптоматики, купированной на фоне назначения дексаметазона, от-

мечено с июля 2016 г. В ходе МРТ, проведенной в августе 2016 г., выявлены множественные метастатические очаги в веществе головного и спинного мозга. Контрольные очаги в области заднего рога левого бокового желудочка были размерами 27 × 19 мм, в заднем роге правого бокового желудочка – до 6 мм; в области III желудочка – 10 × 8 мм, в IV желудочке – 30 × 25 мм; в спинном мозге и его корешках на уровне Th₁ – 13 × 9 мм, на уровне Th₅ – 20 × 10 мм, на уровне S₂ – 32 × 14 мм (рис. 3 а–г).

С целью устранения компрессии ромбовидной ямки, предотвращения нарушений ликворооттока и получения опухолевого материала в сентябре 2016 г. проведено удаление опухолевого узла из области IV желудочка (рис. 3 г, д).

В послеоперационном периоде отмечен регресс окклюзионно-гипертензионной симптоматики, но развилась выраженная туловищная мозжечковая атаксия, которая постепенно регрессировала. Также у пациентки наблюдалось транзитное нарушение функции тазовых органов. Гистологическое заключение: злокачественная мелкокруглоклеточная опухоль с бесструктурным солидным типом роста, схожая по структуре с удаленными ранее образцами.

В послеоперационном периоде возобновлены иммунотерапия, внутримонокулярное введение дендритной противоопухолевой вакцины на основе полученного операционного материала и Т-ЦТЛ. Дендритная вакцина вводилась внутримонокулярно 1 раз в 14 дней, доза дендритных клеток – 2,4 (2–3) × 10⁶ клеток/кг массы тела (всего 8 введений). Аутологичные Т-ЦТЛ вводились внутривенно и интратекально в полость порэнцефалической кисты в области правой лобной доли через существующий посттравматический дефект в правой лобной области путем чрескожной пункции с частотой 1 раз в 14 дней. Разовая доза аутологичных Т-ЦТЛ для интратекального введения составляла 50–100 × 10⁶ клеток/кг массы тела (всего 6 введений),

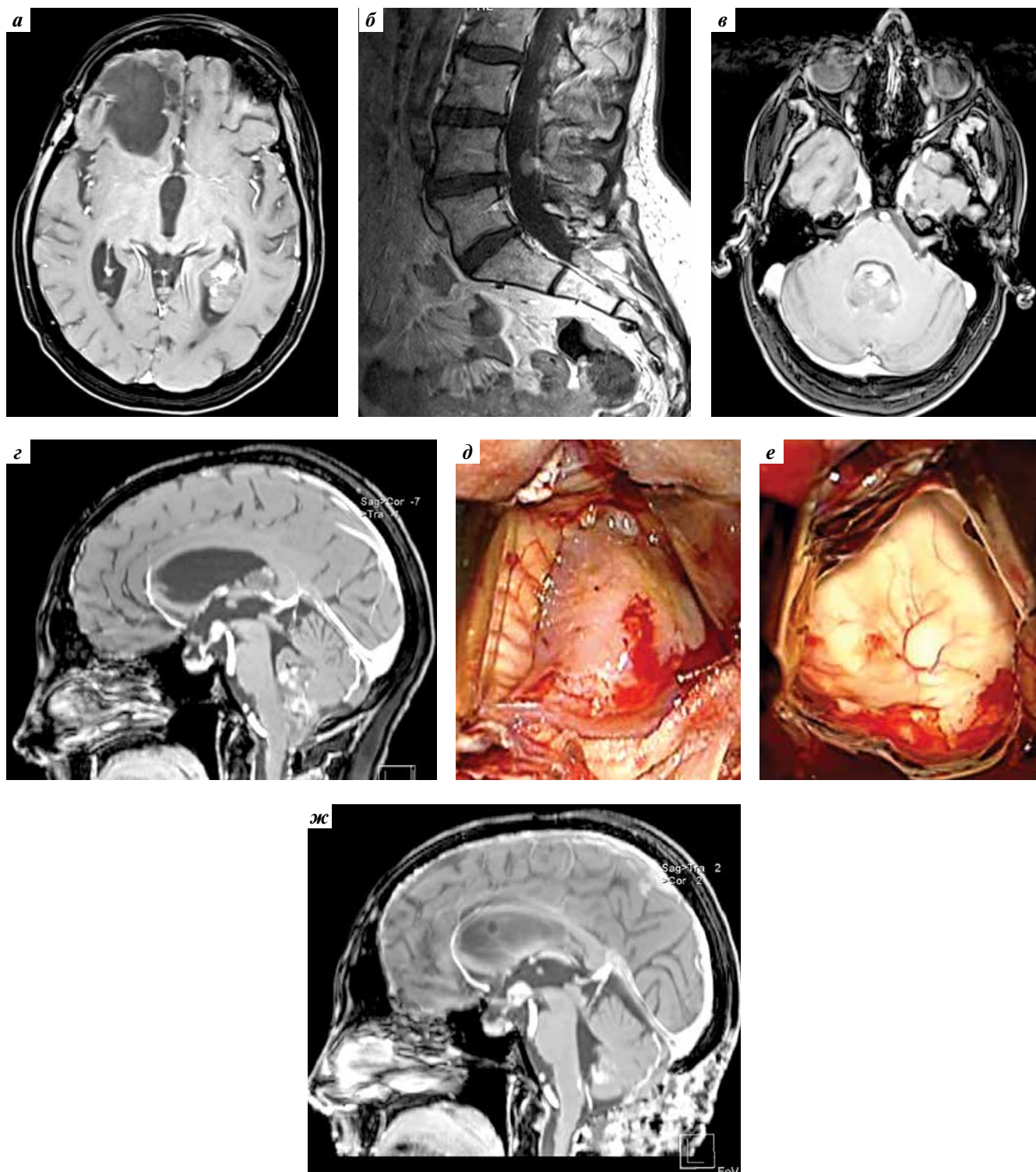


Рис. 3. Первый каскад метастазирования атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (2016). Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием в режиме T1 перед 3-й операцией (август 2016 г.): а – метастаз в области заднего рога левого бокового желудочка; б – метастазы в области спинальных корешков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника; в, з – метастатическая опухоль, заполняющая IV желудочек головного мозга. Интраоперационная картина: д – опухоль заполняет большую цистерну мозга; е – вид ромбовидной ямки после тотального удаления метастаза из полости IV желудочка. Контрольная МРТ через 1 мес после операции (жс)

Fig. 3. First metastatic cascade of atypical teratoid rhabdoid tumor (2016). T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) prior to the 3rd surgery (August 2016): а – metastasis in the area of the posterior horn of the left lateral ventricle; б – metastases in the area of spinal roots of the lumbosacral spine; в, з – metastatic tumor filling cerebral ventricle IV. Intraoperative view: д – tumor fills the cerebellomedullary cistern; е – rhomboid fossa after total removal of the metastasis from the ventricle IV. Control MRI 1 month after the surgery (жс)

для внутривенного — $0,2 \times 10^9$ клеток, аллогенных Т-ЦТЛ — $1,4 \times 10^9$ клеток (всего 6 введений).

В ходе контрольного МРТ-исследования, выполненного в октябре 2016 г. (после 2 введений дендритной вакцины), отмечена разнонаправленная динамика: контрольный очаг в области заднего рога левого бокового желудочка уменьшился с 27×19 до 25×17 мм, в заднем роге правого бокового желудочка увеличился с 6 до 10 мм в диаметре, в области III желудочка — с 10×8 до 13×8 мм. Отмечен полный регресс одного из очагов в области тела левого бокового желудочка. В области IV желудочка признаков опухолевой ткани не обнаружено. Очаги в спинном мозге сохранили прежние размеры. Иммунотерапия проводилась до середины января 2017 г., когда по данным МРТ были констатированы явная прогрессия всех очагов и появление новых метастазов в головном и спинном мозге. В связи с неэффективностью лечения и риском развития инфекционных осложнений после интратекальных введений иммунотерапия была прекращена.

Второй каскад метастазирования (2017). В дальнейшем противоопухолевое лечение не проводилось в связи с крайне высоким риском развития осложнений и предполагаемой малой его эффективностью. С середины апреля 2017 г. у пациентки появились жалобы на нарушение походки, снижение остроты зрения, непроизвольное мочеиспускание, значительное ухудшение краткосрочной памяти. По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 25.04.2017 выявлено увеличение отдельных, ранее определявшихся образований в пределах головного и спинного мозга по сравнению с МРТ от 31.03.2017. В области III желудочка с распространением в полость турецкого седла обнаружен метастаз, слабо накапливающий контрастное вещество, размерами $49 \times 32 \times 28$ мм. Другие наиболее крупные очаги (в области заднего рога левого бокового желудочка размерами 31×22 мм и рецидивная метастатическая опухоль в области IV желудочка размерами 19×14 мм) не накапливали контрастное вещество.

Клинически у больной отмечались дезориентированность во времени и снижение критики к собственному состоянию. Появился альтернирующий синдром (полуптоз слева при повышении сухожильных рефлексов справа), снижение мышечной силы в проксимальных отделах конечностей, больше в ногах. Отмечена туловищная и локомоторная атаксия. Наблюдались нарушения краткосрочной памяти и функции тазовых органов по типу недержания. Индекс Карновского составил 60 %. Дексаметазон пациентка не получала.

В Национальном медицинском исследовательском центре им. Н.Н. Блохина проведено 4-е хирургическое вмешательство с целью вентрикулярной декомпрессии. 10.05.2017 г. выполнены рекраниотомия в правой лобно-теменной области, трансфораминальное удаление обширной метастатической опухоли в области III желудочка с рассечением правой колонки свода мозга, установка резервуара Оммайя в полость правого бокового желудочка (рис. 4).

Гистологическое заключение: разрастания атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли с массивными очагами некроза. После операции у больной развилась умеренная кома. Тяжесть состояния была обусловлена тесной взаимосвязью опухоли и структуры III желудочка, дисциркуляторными нарушениями в мезодиэнцефальной области с усилением альтернирующего синдрома, развитием несахарного диабета центрального генеза, а также правосторонней нижнедолевой пневмонии и гнойного бронхита. Смерть констатирована 25 мая 2017 г. Продолжительность жизни пациентки от момента диагностики опухоли составила 109 мес.

Обсуждение

Сложность постановки морфологического диагноза

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли макроскопически схожи с нейроэктодермальными опухолями: они мягкоэластической консистенции, розовато-красные или синюшные, с большим количеством кровоснабжающих сосудов. Поэтому АТРО после гистологического исследования часто ошибочно принимают за примитивную нейроэктодермальную опухоль. Окончательный диагноз можно поставить по результатам иммуногистохимического и/или молекулярно-генетического исследований [12, 13].

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), гладкомышечный актин, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). При этом не наблюдается иммуногистохимического окрашивания INI-1 (белкового компонента ремодулирующего хроматин комплекса *hSWI/SNF*), маркеры герминативно-клеточных опухолей также не экспрессируются. Для АТРО характерна высокая пролиферативная активность; индекс пролиферативной активности Ki 67/MIB-1 может составлять 80 % [4, 12–14]. Для возникновения данной патологии необходима мутация либо в ремодулирующем хроматин комплексе *SMARCB1/INI1* либо, что бывает реже, в *SMARCA4/BRG1*; одна из них и выявляется в подавляющем большинстве случаев АТРО [15].

Активная хирургическая тактика

При мультифакторном анализе наибольшее влияние на увеличение медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов имеют такие факторы, как высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных ГСК, ЛТ и комбинированная терапия. При этом интратекальная ХТ не ассоциируется с улучшением показателей выживаемости. Наличие отдаленных метастазов является фактором, ухудшающим прогноз заболевания [2, 3]. При тотальном удалении первичной опухоли отмечается увеличение 2-летней выживаемости до 60 %

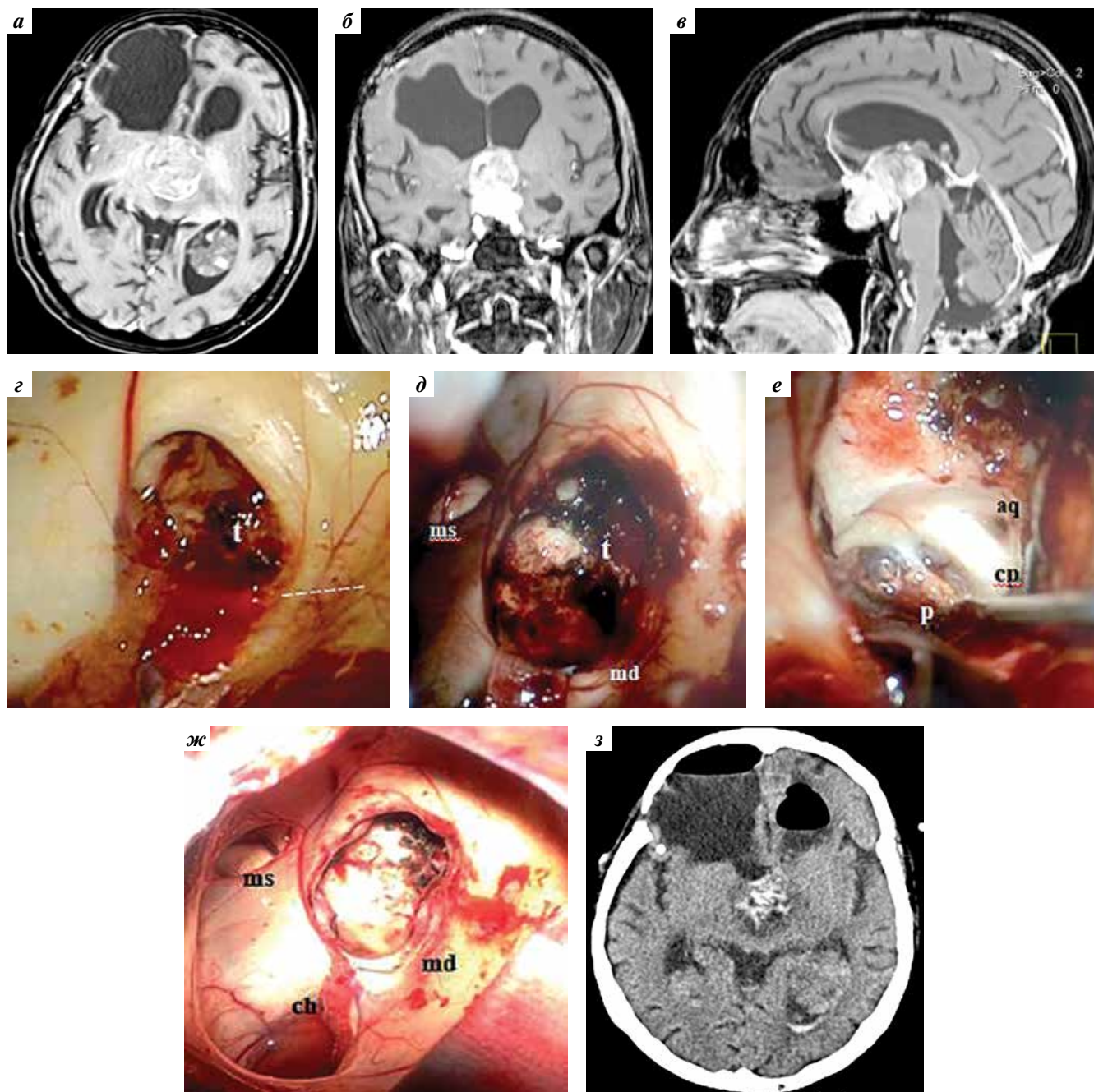


Рис. 4. Второй каскад метастазирования, удаление очага в III желудочке с декомпрессивной целью. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием в режиме T1 от апреля 2017 г., перед 4-й операцией: а – внутривентрикулярные метастазы в области боковых и III желудочков; б, в – метастаз, заполняющий весь просвет III желудочка с окклюзией межжелудочковых отверстий. Операционные фото: г – пролабирование опухоли (t) из III желудочка через правое межжелудочковое отверстие (пунктиром отмечена проекция колумнотомии); д – удаление опухоли (t) после рассечения колонны свода; е – вид III желудочка после трансфораминального удаления основного массива опухоли (определяются интактные задняя спайка мозга (ср), спайка поводков и эпифиз (р), свободный вход в водопровод мозга (аg)); ж – панорамный вид раны после удаления опухоли с декомпрессией III желудочка, освобождения межжелудочковых отверстий (md, ms) с интактной задней стенкой III желудочка (определяется ход ворсинчатого сплетения (ch) к области желудочкового треугольника); з – контрольная компьютерная томография через 1 сут после операции

Fig. 4. Second metastatic cascade, removal of a lesion in ventricle III with the aim of decompression. T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain performed in April of 2017 prior to the 4th surgery: а – intraventricular metastases in the lateral and 3rd ventricles; б, в – metastasis filling ventricle III with occlusion of interventricular foramina. Operative photo: г – tumor prolapse (t) from ventricle III through the right interventricular foramen (dashed line shows columnotomy projection); д – tumor removal (t) after dissection of the cranial vault column; е – ventricle III after transforamenal removal of the main tumor mass (intact epithalamic commissure (ср), commissure of habenulae and epiphysis (р), free access to the cerebral aqueduct are visible (аg)); ж – panoramic view of the wound after tumor removal with decompression of the 3rd ventricle, freeing of the interventricular foramina (md, ms) with intact posterior wall of ventricle III (choroid plexus path (ch) to the area of the ventricular trigone is visible); з – control magnetic resonance imaging 1 day after the surgery

по сравнению с группой больных без тотального удаления опухоли (21,7 %) [5].

Иммунотерапия

В настоящее время есть лишь единичные работы, описывающие интратекальное введение донорских и аутологичных Т-ЦТЛ у больных со специфическим поражением ЦНС при гемобластозах, а также интратекальное введение аутологичных Т-ЦТЛ при злокачественных глиомах [16–19].

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли содержат опухолевые стволовые клетки, которые подавляют иммунитет и устойчивы к традиционной ХТ и ЛТ. Для АТРО, в отличие от глиобластомы, характерны умеренная инфильтрация CD68⁺-макрофагов/микроглии и CD4⁺-клеток, высокая инфильтрация CD8⁺-Т-клеток, низкое отношение CD4⁺/CD8⁺, присутствие эозинофилов во всех образцах ткани АТРО, что говорит о высокой эффекторной активности опухолевого иммунного окружения и наличии точек приложения для адъювантной иммунотерапии [20]. Инфильтрация опухолей макрофагами и дендритными клетками в целом связана с плохими клиническими результатами. Т-клеточная инфильтрация опухолей и их метастазов является предпосылкой для получения положительных результатов, хотя не все инфильтрирующие опухоль Т-клетки обладают противоопухолевым потенциалом. В целом инфильтрация опухоли CD8⁺-Т-клетками связана с благоприятным прогнозом, тогда как ее высокая насыщенность CD4⁺-клетками может быть отрицательным предиктором [21].

Так, S.W. van Gool и соавт. среди 7 пациентов (6 из них младше 2 лет), получивших вакцину с аутологичными

дендритными клетками в концентрации 2×10^7 клеток на вакцину, отметили длительную выживаемость у 3 больных: 143, 138 и 46 мес [22]. Один из них был вакцинирован во время первичной терапии, а 2-й – после прогрессирования заболевания. Два проанализированных пациента показали положительный CD8⁺-Т-клеточный ответ после вакцинации.

Еще одним направлением иммунотерапии пациентов с АТРО является применение анти-PD-1-блокаторов (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1) в связи с более высокими уровнями экспрессии PD-1 и PD-L1 (лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1) в АТРО по сравнению с другими первичными злокачественными новообразованиями у детей, такими как эпендимомы, глиомы высокой степени злокачественности и медуллобластомы [23].

Заключение

В данном наблюдении продемонстрирован один из самых больших показателей продолжительности жизни у больных с АТРО при относительно высоком качестве жизни, при этом уделено внимание проблеме сложности дифференциальной диагностики ПНЭО и АТРО, а также обозначена возможность длительного выживания пациентов с данной патологией благодаря комплексному подходу, включая последовательное активное хирургическое лечение первичной опухоли, рецидивной опухоли, симптомных метастазов и проведение комбинированной клеточной иммунотерапии дендритными клетками и Т-ЦТЛ. Однако вопрос об иммунотерапии АТРО остается открытым и подлежит дальнейшему обсуждению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С. и др. Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоид-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021;20(2):121–32. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132
2. Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S. et al. The results of multicenter treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children under 3 years. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2021;20(2):121–32. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132
3. Lau C.S., Mahendraraj K., Chamberlain R.S. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: a population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2010). Cancer Manag Res 2015;7:301–9. DOI: 10.2147/CMAR.S88561
4. Schrey D., Carceller Lechón F., Malietzis G. et al. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. J Neurooncol 2016;126(1):81–90. DOI: 10.1007/s11060-015-1904-0
5. Dardis C., Yeo J., Milton K. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: two case reports and an analysis of adult cases with implications for pathophysiology and treatment. Front Neurol 2017;8:247. DOI: 10.3389/fneur.2017.00247
6. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S. et al. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. Eur J Cancer 2012;48(3):353–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.005
7. Пьянзин С.Ю., Сивцова Е.В. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль головного мозга у детей. Нейрохирургия 2007;4:47–50. Pyanzin S.Yu., Sivtsova E.V. Atypical teratoid-rhabdoid brain tumor in children. Neyrokhirurgiya = Neurosurgery 2007;4:47–50. (In Russ.)
8. Appaji L., Aruna Kumari B.S., Babu K.G. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: Case series from a regional Tertiary Care Cancer Centre in South India. J Cancer Res Ther 2017;13(6):1015–22. DOI: 10.4103/0973-1482.174536
9. Lee J., Kim D.S., Han J.W., Suh C.O. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: The necessity

- of upfront radiotherapy after surgery. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12). DOI: 10.1002/pbc.26663
9. Fischer-Valuck B.W., Chen I., Srivastava A.J. et al. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer* 2017;123(4):682–7. DOI: 10.1002/cncr.30405
 10. Slavic I., Chocholous M., Leiss U. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med* 2014;3(1):91–100. DOI: 10.1002/cam4.161
 11. Ardon H., De Vleeschouwer S., Van Calenbergh F. et al. Adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for children with malignant brain tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(4):519–25. DOI: 10.1002/pbc.22319
 12. Burger P.C., Yu I.T., Tihan T. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1083–92. DOI: 10.1097/00000478-199809000-00007
 13. Rorke L.B., Packer R., Biegel J. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *J Neurooncol* 1995;24(1):21–8. DOI: 10.1007/BF01052653
 14. Strother D. Atypical teratoid rhabdoid tumors of childhood: diagnosis, treatment and challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5(5):907–15. DOI: 10.1586/14737140.5.5.907
 15. Hasselblatt M., Isken S., Linge A. et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(2):185–90. DOI: 10.1002/gcc.22018
 16. Meuleman N., Ahmad I., Duvillier H. et al. Intrathecal donor lymphocyte infusion for the treatment of suspected refractory lymphomatous meningitis: a case report. *Eur J Haematol* 2006;77(6): 523–6. DOI: 10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2498.x
 17. Neumann M., Blau I.W., Burmeister T. et al. Intrathecal application of donor lymphocytes in leukemic meningeosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2011;90(8):911–6. DOI: 10.1007/s00277-011-1171-x
 18. Mayumi A., Sawada A., Ioi A. et al. Intrathecal infusion of haploidentical non donor lymphocytes for central nervous system leukemic relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(2):e129–32. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000937
 19. Neuwelt E.A., Clark K., Kirkpatrick J.B., Toben H. Clinical studies of intrathecal autologous lymphocyte infusions in patients with malignant glioma: a toxicity study. *Ann Neurol* 1978;4(4):307–12. DOI: 10.1002/ana.410040404
 20. Lu J.Q., Wilson B.A., Yong V.W. et al. Immune cell infiltrates in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Can J Neurol Sci* 2012;39(5):605–12. DOI: 10.1017/s031716710001533x
 21. Talmadge J.E. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: mechanisms and clinical impact. *Semin Cancer Biol* 2011;21(2):131–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.002
 22. Van Gool S.W., Holm S., Rachor J. et al. Immunotherapy in atypical teratoid-rhabdoid tumors: Data from a survey of the HGG-Immuno Group. *Cytotherapy* 2016;18(9):1178–86. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.06.004
 23. Hwang K., Koh E.J., Choi E.J. et al. PD-1/PD-L1 and immune-related gene expression pattern in pediatric malignant brain tumors: clinical correlation with survival data in Korean population. *J Neuro-oncol* 2018;139(2):281–91. DOI: 10.1007/s11060-018-2886-5

Вклад авторов:

В.Б. Карахан: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Прозоренко, И.С. Долгополов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Г.Л. Менткевич: обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Севян: обзор публикаций по теме статьи;

Д.М. Белов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

V.B. Karakhan: article writing, review of publications on the topic of the article;

E.V. Prozorenko, I.S. Dolgoplov: obtaining data for analysis, analysis the data obtained, article writing;

G.L. Mentkevich: review of publications on the topic of the article;

N.V. Sevyan: review of publications on the topic of the article;

D.M. Belov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>

Г.Л. Менткевич / G.L. Mentkevich: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

И.С. Долгополов / I.S. Dolgoplov: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Н.В. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>

Д.М. Белов / D.M. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 05.04.2022. **Принята к публикации:** 13.05.2022.

Article submitted: 05.04.2022. **Accepted for publication:** 13.05.2022.