

Описание клинического случая развития воспалительной миофибробластической опухоли печени у пациента раннего возраста

А.М. Сулейманова¹, А.В. Филин², Д.Ю. Качанов¹, Т.В. Шаманская¹, А.В. Метелин²,
Е.В. Феоктистова¹, В.Ю. Рощин¹, А.П. Щербаков¹, Г.В. Терещенко¹, Л.В. Земцова¹,
Е.В. Преображенская³, Е.Н. Суспицын^{3,4}, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) печени – крайне редкий вид опухолевого поражения печени у детей раннего возраста. В настоящей статье представлен клинический случай развития ВМО печени у ребенка 11 месяцев с выявленным химерным транскриптом *TPM3ex6/ALKex20*. Приведены современные данные о клинической картине заболевания, гистологических и молекулярно-генетических характеристиках опухоли, дифференциальной диагностике объемных образований печени в зависимости от уровня альфа-фетопротеина, принципах лечения ВМО, основанные на обзоре научной литературы, включая данные об эффективности ингибиторов ALK.

Ключевые слова: дети, воспалительная миофибробластическая опухоль, ген *ALK*, опухоли печени

Сулейманова А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 93–102.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-93-102

Case report of the inflammatory myofibroblastic tumor of the liver in infant

А.М. Suleymanova¹, А.В. Filin², Д.Ю. Kachanov¹, Т.В. Shamanskaya¹, А.В. Metelin², Е.В. Feoktistova¹,
В.Ю. Roschin¹, А.П. Shcherbakov¹, Г.В. Tereschenko¹, Л.В. Zemcova¹, Е.В. Preobrazhenskaya³,
Е.Н. Suspitsin^{3,4}, С.Р. Varfolomeeva¹

¹Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

The inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is an extremely rare type of liver tumors in young children. This article presents a clinical case of the development of IMT of the liver in 11-month-old child with the detected chimeric *TPM3ex6 / ALKex20* transcript. State-of-the-art data on the clinical presentation of IMT, histological and molecular genetic characteristics of the tumor, differential diagnosis of hepatic masses depending on the level of alpha-fetoprotein, the principles of treatment of IMT, based on a review of the scientific literature, including data on the effectiveness of *ALK* inhibitors are described.

Key words: children, inflammatory myofibroblastic tumor, *ALK* gene, liver tumors

Suleymanova A.M., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 93–102.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-93-102

Контактная информация:

Сулейманова Амина Магомедовна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aminasuleymanova313@gmail.com

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Amina M. Suleymanova, MD, pediatric oncologist, Department of clinical oncology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: aminasuleymanova313@gmail.com

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) – редкий вид опухоли детского возраста, характеризующийся промежуточным биологическим потенциалом, под которым понимают возможность развития отдаленных метастазов менее чем у 5% пациентов [1]. В связи с редкостью заболевания отсутствуют какие-либо эпидемиологические данные о частоте встречаемости ВМО в популяции. ВМО могут встречаться во всех возрастных группах, от неонатального периода до лиц пожилого возраста и поражать любой орган [2, 3]. В зависимости от анатомической локализации ВМО традиционно

разделяют на легочные и внелегочные формы [4]. При этом поражение легких чаще встречается у взрослых пациентов, тогда как внелегочная локализация является более характерной для детей [2]. Поражение печени рассматривается как редкая локализация ВМО. Так, в крупном исследовании C.M. Coffin и соавт. среди 84 экстрапульмонарных форм ВМО только 7 (8%) случаев приходилось на локализацию процесса в печени [2].

Выявление объемного образования печени у детей раннего возраста требует проведения дифференциальной диагностики с другими первичными

опухолями печени и метастатическим поражением данного органа при злокачественных новообразованиях. Следует отметить, что ранняя диагностика ВМО печени может представлять трудности в силу длительно существующих неспецифических симптомов и отсутствия патогномоничных признаков при клинико-инструментальном обследовании.

Цель настоящей публикации – описание клинического случая развития ВМО печени у ребенка раннего возраста и анализ литературных данных.

Описание клинического случая

Девочка, 11 мес., поступила в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в связи с выявленным объемным образованием печени с целью верификации диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от четвертой беременности, третьих самостоятельных родов. Беременность протекала без особенностей. Роды в срок, на 40-й неделе. Масса тела при рождении – 3640 г; рост – 52 см. Оценка по шкале Апгар – 9/10 баллов. До возраста 2 недель ребенок находился на естественном вскармливании. Профилактические прививки проводились согласно национальному календарю вакцинации.

В возрасте 10 мес. отмечено появление признаков беспокойства. При осмотре педиатром пальпаторно выявлена гепатомегалия.

Пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства. По данным обследования, выявлены признаки объемного образования правой доли печени в проекции 5-6-го сегментов, размером $7,8 \times 8,0 \times 6,0$ см (объем 196 см^3), нормальные значения альфа-фетопротеина (АФП).

Ребенок консультирован онкологом по месту жительства. С целью гистологической верификации диагноза рекомендована биопсия образования. В стационаре по месту жительства дважды выполнена чрескожная толстоигольная биопсия образования печени. Гистологическая картина соответствовала опухоли мезенхимальной природы, однако окончательно верифицировать диагноз на основании полученного материала не представлялось возможным.

Ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При госпитализации в момент поступления обращало на себя внимание увеличение в размерах живота. При пальпации в правой половине брюшной полости определялось плотное, безболезненное, несмываемое образование. Печень выступала на 8 см из-под края реберной дуги по средне-ключичной линии.

В клиническом анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина (Нb) до 87 г/л (норма 95–140 г/л); в биохимическом анализе крови все показатели оставались в пределах допустимых значений.

Проведено определение уровня онкомаркеров: АФП – 39,38 нг/мл (норма 0,8–87 [5]), нейрон-специфическая енолаза (НСЕ) – 34,56 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), хорионический гонадотропин человека (бета-ХГЧ) менее 1,2 мМЕ/мл (норма 0–3 мМЕ/мл), ферритин сыворотки 41,2 мкг/л (норма 6–80 мкг/л). Было отмечено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови до 61 мг/л (норма 0–5 мг/л). При исследовании популяции иммуноглобулинов выявлено незначительное повышение значения IgG – до 13,9 г/л (норма 3,2–12,8 г/л).

По данным проведенной мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости (МСКТ ОБП) с внутривенным контрастным уси-

Рисунок 1

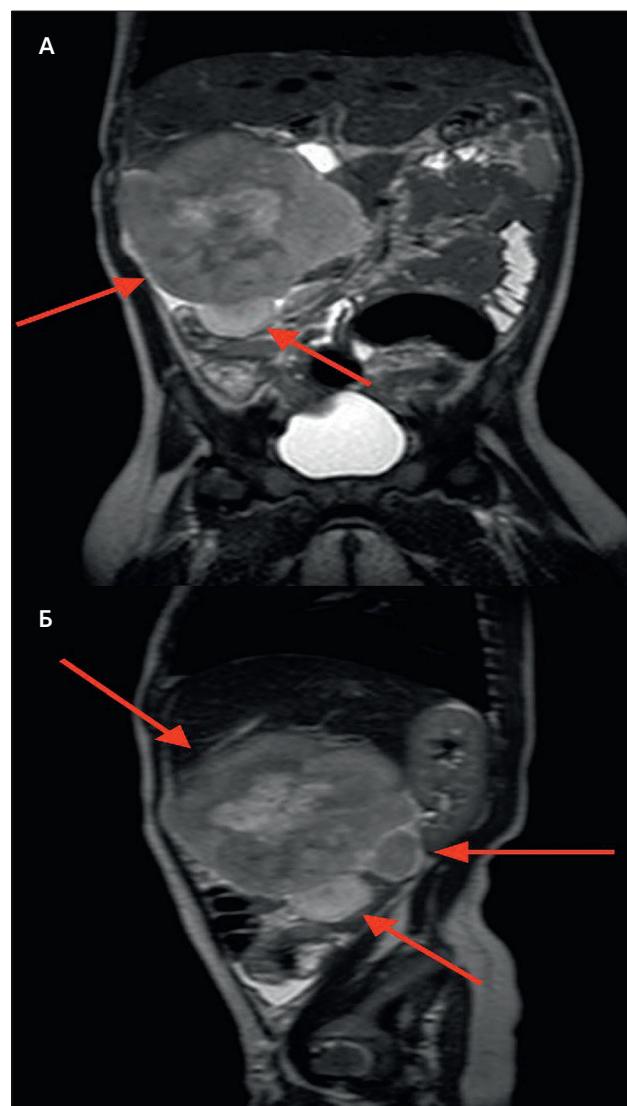
МСКТ-картина многоузлового образования печени размером $7,5 \times 7,9 \times 8,6$ см (объем – 266 см^3), располагающегося в проекции 5–6-го сегментов; в структуре образования визуализируются многочисленные кальцинаты, гиподенсивные участки в центральных отделах (А – коронарная проекция, Б – сагиттальная проекция)



лением выявлено многоузловое образование печени размером $7,5 \times 7,9 \times 8,6$ см (объем – 266 см^3), располагающееся в проекции 5–6-го сегментов (рисунок 1). Образование имело неоднородную структуру за счет наличия многочисленных кальцинатов, а также за счет наличия гиподенсивных участков в центральных отделах, которые могли соответствовать зонам некроза. В области капсулы печени визуализировались единичные лимфатические узлы, их максимальный размер составил 12 мм. В качестве находки при выполнении исследования было выявлено удвоение чашечно-лоханочной системы обеих почек.

Рисунок 2

Магнитно-резонансная томография: В 6–7-м сегментах правой доли печени определяется многоузловое опухолевое образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, размером до $7 \times 7,7 \times 7,5$ см (объем – 211 см^3); в области ворот печени определяются увеличенные лимфатические узлы с тенденцией к формированию конгломератов, максимальный размер – до 2 см. В прилежащей к печени клетчатке визуализируются множественные лимфатические узлы; наибольший – книзу от печени, диаметром до 2 см (А – коронарная проекция, Б – сагиттальная проекция)



Учитывая локализацию процесса, ребенку выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с введением специфического гепатотропного контрастного препарата – гадоксетовой кислоты. По результатам проведенного исследования в 6–7-м сегментах правой доли печени определялось многоузловое опухолевое образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, размером до $7,0 \times 7,7 \times 7,5$ см (объем – 211 см^3). При проведении динамического контрастирования характер распределения парамагнетика в большей степени соответствовал опухолевому образованию (рисунок 2). В области ворот печени определялись увеличенные лимфатические узлы с тенденцией к формированию конгломератов.

При ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) в объемном изображении определялись единичные сосуды, в связи с чем нельзя было исключить сосудистый характер образования. В воротах печени выявлялись единичные лимфатические узлы размером до 11 мм.

Принимая во внимание данные проведенных лабораторных и инструментальных исследований, верифицировать генез образования не представлялось возможным. Образование обладало признаками как сосудистой опухоли (накопление контраста в венозную фазу на МСКТ с длительным выведением), так и признаками злокачественного новообразования (ЗНО). Принято решение о проведении открытой биопсии образования печени с целью гистологической верификации процесса.

Для снижения риска развития интраоперационного кровотечения проведена ангиография с эндоваскулярной окклюзией питающих сосудов. На следующие сутки было выполнено оперативное вмешательство в объеме минилапаротомии, биопсии образования правой доли печени. Биопсия регионарных лимфатических узлов ввиду их сложного анатомического расположения не проводилась. Послеоперационный период протекал гладко.

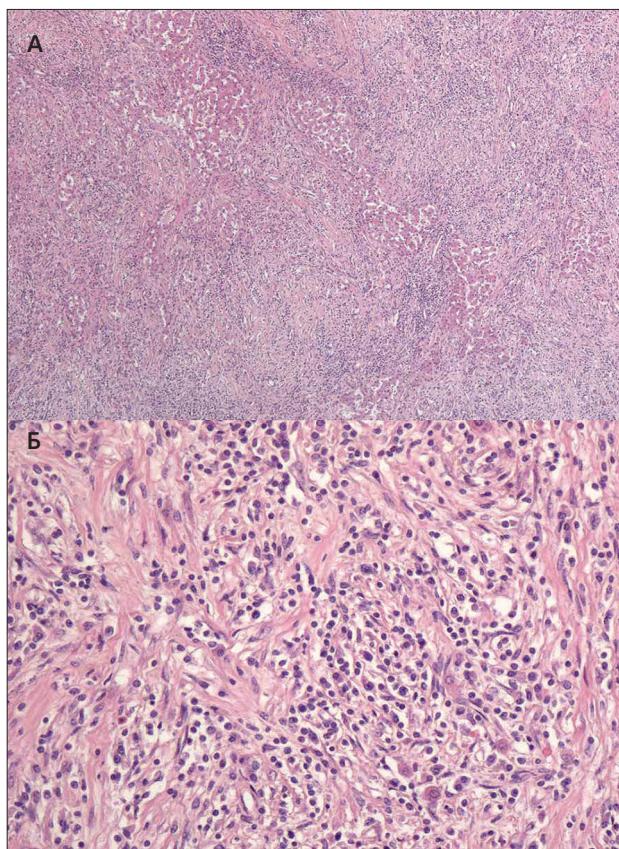
При гистологическом исследовании макроскопически определялась солидная опухоль, частично покрытая фиброзной капсулой.

Микроскопически опухоль представляла собой неопластическую ткань, состоящую из полей и коротких пучков веретеновидных или вытянутых клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра мономорфные, овощной формы, содержали тонкодисперсный хроматин и 1–2 мелких ядрышка. Цитоплазма амфи菲尔ная с метахромазией при окраске по Гимзе. Обращало на себя внимание наличие густого клеточного фона из элементов продуктивного воспаления. Митотическая активность не определялась (рисунок 3).

Иммуногистохимически клетки опухоли позитивны к антителам SMA, ALKultra, очаговые позитивные

Рисунок 3

Микроскопическое описание: неопластическая ткань состоит из полей и коротких пучков веретеновидных или вытянутых клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Обращает на себя внимание густой клеточный фон из элементов продуктивного воспаления (А – окраска ГЭ, $\times 40$); ядра мономорфные, овощной формы, содержат тонкодисперсный хроматин и 1–2 мелких ядрышка (Б – окраска ГЭ, $\times 200$); цитоплазма амфи菲尔льная с метахромазией при окраске по Гимзе; митотическая активность не определяется



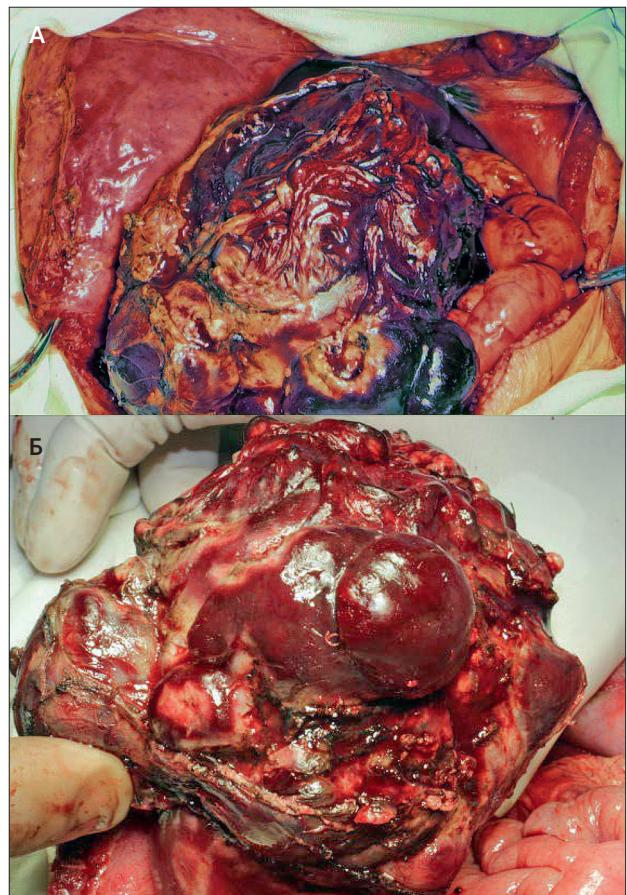
реакции отмечены с антителами Desmin, РСК AE1/AE3, CD138. Пролиферативная активность по уровню экспрессии Ki67 составляла 20%. Стоит отметить, что при проведении ИГХ исследования с антителом ALK (D5F3) – реакция отрицательная.

При цитогенетическом исследовании методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) реаранжировки гена ALK выявлено не было. При проведении сравнительной экзомной экспрессии 5' и 3' концов гена ALK обнаружена его несбалансированная экспрессия. При проведении полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на известные химерные транскрипты выявлен химерный транскрипт *TPM3ex6/ALKex20* (исследование проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в рамках межинститутской программы сотрудничества).

Таким образом, на основании данных проведенных исследований был установлен окончательный диагноз: воспалительная миофибробластическая опухоль правой доли печени (6–7-й сегменты). Несбалансированная экспрессия гена ALK, РНК-транскрипт *TPM3ex6/ALKex20*.

Рисунок 4

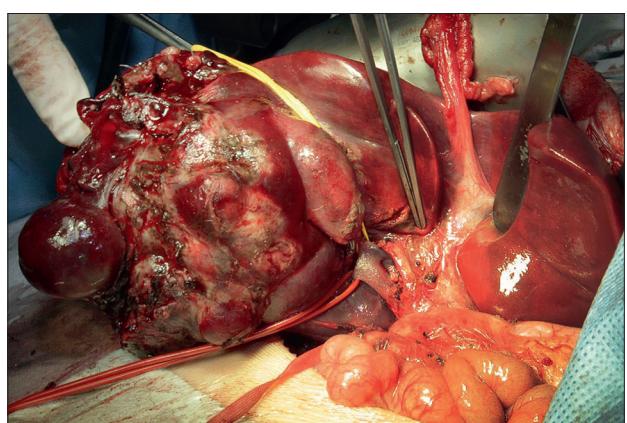
Внешний вид ВМО печени после лапаротомии (А) и мобилизации (Б) (интраоперационная фотография)



В рамках межинститутской программы сотрудничества по лечению детей с опухолями печени пациентка переведена в отделение пересадки печени РНЦХ имени академика Б.В. Петровского, где ей была выполнена операция в объеме правосторонней гемигепатэктомии с резекцией сегмента IVb, холецистэктомии, удаления паранефральной клетчатки справа и резекции большого сальника. Интраоперационная ревизия выявила наличие выраженного спаечного

Рисунок 5

Этап диссекции элементов печеночно-двенадцатиперстной связки с раздельной мобилизацией правой задней (красная держалка) и правой передней (желтая держалка) ветвей воротной вены (интраоперационная фотография)



процесса с вовлечением большого сальника, правой доли печени с исходящим из нее объемным образованием, петель тонкого кишечника и поперечной ободочной кишки. Объемное образование печени плотноэластической консистенции имело неровную поверхность с выраженной и трудно контролируемой диффузной контактной кровоточивостью и располагалось в проекции сегментов IVb, V, VI и частично VIII (рисунок 4).

После резекции большого сальника и разделения спаек с петлями кишечника выполнена мобилизации единственным блоком правой доли печени с опухолью и правой паранефральной клетчаткой, на которую она распространялась. Выполнена диссекция элементов печеночно-двенадцатиперстной связки с перевязкой правой печеночной артерии и раздельной перевязкой правых передней и задней ветвей воротной вены (рисунок 5).

После сосудистой «деафферентации» правой доли печени с опухолью выполнена мобилизация позадипеченочного отдела нижней полой вены с последовательным клипированием и/или прошиванием коротких коммуникантных печеночных вен и перевяз-

Рисунок 6

Вид операционной раны после радикального удаления ВМО (интраоперационная фотография)

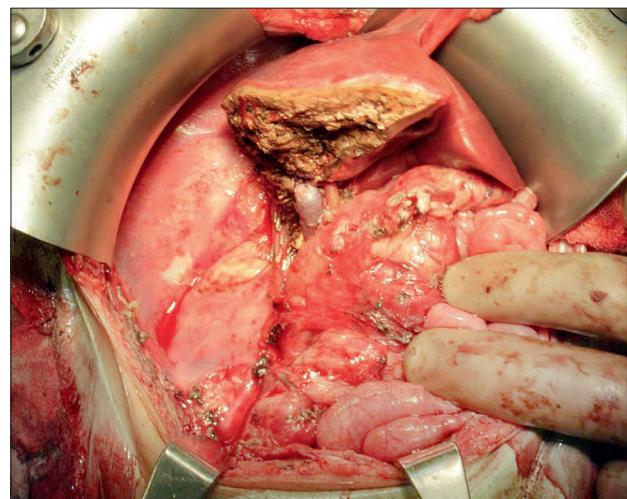


Рисунок 7

Этап баллонной ангиопластики и стентирования воротной вены (интраоперационная рентгенограмма)



кой правой печеночной вены. Разделение паренхимы выполнено с применением моно- и bipolarной электрокоагуляции. Объем оперативного вмешательства: правосторонняя гемигепатэктомия, расширенная за счет резекции сегмента IVb, холецистэктомия, удаление паранефральной клетчатки справа, резекция большого сальника (рисунок 6). Продолжительность вмешательства – 360 мин; объем интраоперационной кровопотери – 200 мл; экстубирована через 14 часов после окончания операции. Страховочные дренажи удалены к 13-м суткам послеоперационного периода. Удлинение сроков дренирования брюшной полости обусловлено кратковременным наличием примеси желчи в раневом отделяемом. Выписана из стационара на 17-е сутки после операции с нормальными лабораторными показателями функции печени и ультразвуковыми характеристиками печеночного кровотока.

Учитывая радикальный характер оперативного вмешательства, специфическая терапия не проводилась, пациент был оставлен под динамическим наблюдением.

В течение второго года наблюдения отмечено появление и нарастание лабораторных и инструментальных признаков портальной гипертензии, обусловленной формированием стеноза в области устья левой воротной вены. Через 20 мес. после операции пациентке выполнена баллонная ангиопластика и стентирование воротной вены (рисунок 7).

По данным объективных методов обследования, отмечена положительная динамика в виде нормализации количественного значения тромбоцитов, уменьшения размеров селезенки, что свидетельствовало о купировании признаков портальной гипертензии.

При контрольном амбулаторном обследовании, через 34 мес. после резекции и 14 мес. после стентирования воротной вены, у пациентки не выявлено признаков рецидива опухоли и гемодинамически значимых проявлений портальной гипертензии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Описанный случай иллюстрирует возможность развития ВМО редкой локализации у ребенка первого года жизни, сложности в постановке диагноза и подходы к терапии данного вида опухоли при локализации процесса в печени.

Следует отметить, что для детей первого года жизни ВМО рассматривается как крайне редкое событие. Данные о частоте встречаемости ВМО в детской популяции отсутствуют. По данным крупных исследований показано, что внелегочные формы ВМО встречаются преимущественно у детей в возрасте до 10 лет жизни, однако медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 5,0–9,7 лет [6, 7].

Как отмечено выше, в детской популяции преобладают внелегочные формы ВМО, на долю которых приходится до 70% всех случаев [7], при этом первое место по частоте поражения занимает брюшная полость. Типично вовлечение в процесс большого сальника, брыжейки толстой и тонкой кишки, желудка [2].

ВМО печени впервые была описана в 1953 году [8]. Гистологически опухоль представляет собой сочетание веретеноклеточного компонента в окружении клеток воспалительного инфильтрата – плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофильные лейкоциты. Важно отметить, что особенности гистологической картины ВМО легли в основу существования в научной литературе большого количества терминов, обозначающих один и тот же процесс, что в свою очередь привело к терминологической путанице и затруднению в систематическом накоплении информации о данном виде опухоли. Исторически наиболее часто использовали термин «воспалительная псевдоопухоль», однако сегодня общепризнан термин «ВМО» [4].

В большинстве случаев информация о ВМО печени ограничена описаниями отдельных случаев или небольшими группами пациентов [9–11].

В обзоре литературы, посвященном воспалительным псевдоопухолям печени, авторы обобщили информацию о 215 клинических случаях заболевания у детей и взрослых за период с 1975 по 2009 год [9]. По-видимому, в части случаев речь не шла об истинном неопластическом процессе. В крупном ретроспективном исследовании *G. Torzilli и соавт.* показано, что частота встречаемости ВМО – 3 (0,7%) случая на 403 пациента, которым проводили оперативное вмешательство по поводу наличия объемного образования печени. Большинство описанных ВМО печени имели структуру единичного солидного образования, наиболее часто локализуясь в правой доле печени [10]. В литературе описаны также случаи мультифокального поражения печени у пациентов с ВМО [10].

S. Nagarajan и соавт. выявили 35 случаев развития ВМО печени у детей, описанных в международной литературе за период с 1971 по 2008 год. Возраст пациентов варьировал от 3 мес. до 15 лет при равном соотношении мальчиков к девочкам [12].

Этиология ВМО длительное время оставалась неясной. К этиологическим факторам развития ВМО исторически относили различные инфекционные агенты, травмы, иммуносупрессивную терапию, включая интересные наблюдения формирования опухоли у реципиентов ТГСК [4]. Существовало несколько теорий происхождения ВМО печени, наиболее широко цитируемой была теория развития воспалительных изменений в ответ на проникновение

микроорганизмов в паренхиму печени через систему воротной вены с формированием облитерирующего флебита и гранулемы [9, 13]. Также существовала аутоиммунная теория возникновения ВМО, такая как IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, при котором описывалась инфильтрация паренхимы органа IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами [14]. В настоящее время доказано, что ВМО – опухоль с промежуточным биологическим потенциалом, что подтверждает выявление неслучайных хромосомных аномалий, в первую очередь с вовлечением гена *ALK* [1, 4].

Клинические проявления при ВМО неспецифичны и характеризуются наличием общих симптомов воспалительной активности, интоксикации, болевого синдрома, лихорадкой, потерей массы тела; зачастую может иметь место длительное индолентное течение. Характерно развитие анемического синдрома, который может у детей раннего возраста быть первым проявлением заболевания [3]. Анализ 35 случаев ВМО печени у детей показал, что наиболее частый симптом при данной локализации опухоли – лихорадка (40%), тогда как другие конституциональные симптомы, включая анорексию, снижение массы тела, ночные поты, выявляли менее чем у 20% пациентов. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта были представлены болями в животе (43%), наличием пальпируемого объемного образования (28%), рвотой и диареей (14%). В 23% случаев отмечалась желтуха [12]. У описанного нами пациента случайно выявленная при осмотре по поводу беспокойства ребенка гепатомегалия являлась одним из первых проявлений заболевания, позволивших заподозрить течение неопластического процесса.

Первичная диагностика ВМО без гистологической верификации невозможна ввиду отсутствия специфических лабораторных и инструментальных маркеров [3, 4]. В ряде случаев у пациентов с ВМО описано повышение маркеров воспалительного ответа (лейкоцитоз, СРБ, СОЭ, ферритин); при локализации процесса в печени за счет механической обструкции желчных путей и формирования синдрома холестаза возможно повышение активности ферментов (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, щелочной фосфатазы – ЩФ), гипербилирубинемия за счет прямой фракции, гиперлипидемия. В описании клинического случая *T. Ogawa и соавт.* встретилось упоминание, что при ВМО может наблюдаться повышение уровня онкомаркера – *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9), однако, как известно, данный маркер неспецифичен для ВМО и характерен для ряда доброкачественных заболеваний гепатобилиарной системы [15].

В дифференциальной диагностике наиболее частой опухоли печени детского возраста – гепато-

blastomы может играть роль повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП) в крови, что не характерно для ВМО, однако следует помнить – у пациентов раннего возраста высокие значения АФП могут иметь физиологический характер [5, 16]. В таблице представлен дифференциальный диагноз образований печени в зависимости от возраста и уровня АФП [16].

Радиологические методы исследования, такие как МСКТ, МРТ, ультразвуковое исследование (УЗИ) не имеют специфических характеристик в отношении ВМО. По данным МСКТ с внутривенным контрастированием ВМО может иметь картину гиповаскулярного образования за счет наличия в структуре опухоли фиброзной ткани, а также схожую картину для метастатического поражения печени и холангикоарциномы (последняя не характерна для детского возраста) [17]. МРТ свидетельствует о наличии гипоинтенсивного сигнала на Т1-взвешенных изображениях с умеренным или высоким (гиперинтенсивным) сигналом на Т2 [9]. Таким образом, дифференциальная диагностика данного вида опухолей от других очаговых поражений печени не может быть основана на результатах визуализационных методов исследования. Зачастую рентгенологическая картина может быть схожа с целым рядом других злокачественных и доброкачественных образований печени, таких как гепатобластома, холангикоарцинома, лимфома, метастатические опухоли, абсцессы и др.

Наши данные свидетельствуют о том, что ВМО должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с выявленным образованием печени, особенно в случае наличия клинических симптомов и лабораторных маркеров воспалительно-го ответа. У описанного нами пациента по данным КТ и МРТ отмечалось наличие увеличенных лимфатических узлов в области ворот печени, что заставляло

думать о возможной злокачественной природе процесса. Значения АФП соответствовали референтным для ребенка 11 мес., что в сочетании с данными визуализационных методов исследования ускорило принятие решения о проведении биопсии опухоли.

Как подчеркнуто выше, основной метод, позволяющий верифицировать диагноз, – гистологическое исследование. Принимая во внимание наличие различных гистологических паттернов, с целью корректной верификации диагноза рекомендуется обязательное проведение иммуногистохимического исследования. К иммуногистохимическим характеристикам ВМО относится наличие экспрессии целого ряда маркеров мышечной линии дифференцировки: гладкомышечный актин (*Smooth Muscle Actin*), мышечно-специфический актин (*Muscle-specific actin*), Десмин (*Desmin*), Цитокератин (*Cytokeratin*), Виментин (*Vimentin*), тогда как S100, CD21 и миоглобин в большинстве случаев негативны [18]. Характерна, но не патогномонична для ВМО экспрессия ALK.

Было предложено несколько классификаций ВМО печени, основанных на особенностях гистологической картины. A. Someren и соавт. в 1978 году выделили три гистологических типа: ксанторанулематозный, плазмоклеточный гранулематозный и склерозирующий [19].

В 2001 году S.L. Lee и соавт., основываясь на описанных ранее случаях ВМО печени (74 пациента), предложили морфологическую классификацию данного вида образований, базирующуюся на наличии единичных или множественных узлов. Тип 1 представлен единичным крупным солидным узлом, имеющим характерную рентгенологическую картину за счет наличия центрально расположенной зоны некроза. Тип 2 представлен множественными узлами небольшого размера, трудно дифференцируемыми

Таблица
Дифференциальная диагностика опухолей печени в зависимости от возраста и уровня АФП
[цитата по Brugieres с дополнениями]

Возраст, лет	АФП в пределах возрастной нормы	АФП в пределах 10–10 ⁴ нг/мл	АФП > 10 ⁴ нг/мл
0–3	Злокачественная рабдидная опухоль Рабдомиосаркома Гемангиома Мезенхимальная гамартома Воспалительная миофибробластическая опухоль	Гемангиома Мезенхимальная гамартома Гепатобластома	Гепатобластома
3–10	Рабдомиосаркома Эмбриональная саркома печени Мезенхимальная гамартома Злокачественная рабдидная опухоль Воспалительная миофибробластическая опухоль	Мезенхимальная гамартома	Гепатобластома Переходные (<i>transitional</i>) опухоли печени Гепатоцеллюлярная карцинома
10–15	Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярной карциномы Эмбриональная саркома печени Фокальная нодулярная гиперплазия Аденома Воспалительная миофибробластическая опухоль	Переходные (<i>transitional</i>) опухоли печени Гепатоцеллюлярная карцинома	Переходные (<i>transitional</i>) опухоли печени Гепатоцеллюлярная карцинома

от метастатических очагов при других злокачественных новообразованиях [20]. У пациента, описанного в настоящей работе, опухоль характеризовалась наличием крупного солидного образования с участком центрального некроза, что соответствует типу 1 по Lee.

В исследовании *Y. Zen и соавт.* (2007) была предложена новая система классификации ВМО печени. Согласно данной классификации были выделены два гистологических типа: лимфоплазмоцитарный и фиброгистиоцитарный типы. Фиброгистиоцитарный тип характеризуется обильной гистиоцитарной инфильтрацией, включая пенистые макрофаги или многоядерные гигантские клетки. Лимфоплазмоцитарный тип определялся воспалительным процессом, наличием лимфоплазмоцитарной инфильтрации. Наличие воспалительного инфильтрата в сочетании со стромальным фиброзом с пролиферацией фибробластов описано при обоих гистологических типах [14]. При этом авторы склонны рассматривать лимфоплазмоцитарный тип не как истинную ВМО, а как IgG4-ассоциированное заболевание.

Важным в подтверждении неопластической природы ВМО и выделении данного вида опухоли как отдельной нозологической формы послужили результаты цитогенетических исследований. В 2001 году группой авторов под руководством *C.M. Coffin* было показано, что в основе патогенеза ВМО лежат реаранжировки гена киназы анапластической лимфомы (*Anaplastic Lymphoma Kinase – ALK*), располагающегося в локусе 2p23 хромосомы. При ИГХ методе исследования в 50% отмечена экспрессия ALK на уровне белка. Наиболее часто транслокации гена *ALK* встречаются у пациентов младшего возраста и, как правило, ассоциированы с более доброкачественным течением [21]. Выявление экспрессии ALK при ИГХ исследовании может помочь при проведении дифференциальной диагностики с другими веретено-ноклеточными видами опухолей. Наиболее проблемной группой с точки зрения диагностики и лечения в настоящее время являются ALK-негативные ВМО. Тем не менее углубленные молекулярно-генетические исследования, проведенные в последние годы, пролили свет на генетические события, лежащие в основе их развития. Показано, что в патогенезе данного вида ВМО лежат транслокации таких генов, как *ROS1*, *RET*, *NTRK3*, *PDGRFb* [22–24].

В представленном в настоящей статье случае у ребенка была диагностирована ВМО с перестройкой гена *ALK*. При этом экспрессия ALK определялась лишь одним из двух использованных моноклональных антител. Кроме того, реаранжировка *ALK* была выявлена методом сравнительной экзомной экспрессии 5' и 3' концов гена *ALK*, с последующей ОТ-ПЦР на известный химерный транскрипт, позволившим

выявить химерный транскрипт *TPM3ex6/ALKex20*. При этом перестройка не определялась методом FISH. Данное наблюдение подчеркивает необходимость оценки статуса гена *ALK* различными методами, включая ИГХ, FISH, ОТ-ПЦР и секвенирование нового поколения (*Next Generation Sequencing – NGS*).

У описанного нами пациента был выявлен химерный транскрипт *TPM3ex6/ALKex20*, который является одним из наиболее часто выявляемых генетических событий при данном виде опухоли [25]. В исследовании *C.M. Lovly и соавт.* из 37 проанализированных образцов ВМО перестройки генов *TPM3* и *TPM4* определялись в 6 (16,2%) случаях, в 5 случаях опухоль локализовалась в брыжейке [22].

Стандартизованных подходов к лечению ВМО в настоящее время не существует. «Золотой стандарт» терапии ВМО – полное хирургическое удаление. Нерадикальное хирургическое лечение повышает риск развития рецидивов при данной нозологии. В литературе описано небольшое количество случаев ВМО печени с локальным рецидивом/метастатическим поражением после проведенной частичной гепатэктомии [26, 27].

В исследовании *P.J. Goldsmith и соавт.* представлены результаты сравнения хирургического и консервативного подходов к терапии у пациентов с воспалительной псевдоопухолью печени. В 68% случаях была выполнена гемигепатэктомия; в 21% – сегментэктомия. Сравнение летальных исходов в этих двух группах не показало значимой разницы ($p > 0,05$) [9]. В данную группу, по-видимому, входили пациенты как с истинной ВМО печени, так и с другими состояниями, которые трактовались как воспалительная псевдоопухоль, что могло объяснить ответ опухоли на консервативную, включая антибактериальную, терапию. В исследовании *S. Nagarajan и соавт.* большинство пациентов детского возраста (85%) были подвергнуты хирургическому лечению [12].

В научной литературе описаны различные варианты лечения, включая применение высоких доз глюкокортикоидов (ГКС), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и полихимиотерапии, преимущественно с использованием комбинаций на основе доксорубицина и ифосфамида [4]. Однако крупных клинических исследований, которые свидетельствовали об эффективности тех или иных видов лечения, до сих пор не проводили, результаты различных методов терапии основывались на описании отдельных клинических случаев. Описаны также случаи спонтанной регрессии ВМО печени [28, 29].

В 2013 году Детская онкологическая группа (США) опубликовала результаты первой фазы исследования таргетной терапии ингибитором ALK кризотинибом у пациентов с опухолями детского возраста, имеющих мутации/транслокации гена *ALK*, ко-

торые продемонстрировали впервые эффективность кризотиниба у пациентов с нерезектабельными ВМО [30]. Во второй фазе клинического исследования, опубликованной в 2017 году, было показано, что частота объективных ответов на терапию в группе пациентов с ВМО составила 86% [31]. Однако основную проблему на данный момент представляют нерезектабельные/метастатические формы ВМО, не имеющие транслокаций с участием генов *ALK* или *ROS1*. Для данной группы пациентов спектр терапевтических опций ограничен.

В описанном нами случае верифицированный путем биопсии диагноз и анатомическое расположение опухоли позволили провести радикальное хирургическое вмешательство, что транслировалось в длительную безрецидивную выживаемость.

ВЫВОДЫ

Особенность данного клинического случая состоит в развитии ВМО печени у ребенка раннего возраста. Отсутствие специфических рентгенологических и лабораторных маркеров затрудняет раннюю диагностику, что подчеркивает необходимость включения данного вида новообразований в дифферен-

циально-диагностический ряд у детей с объемными образованиями печени.

В описанном клиническом случае подчеркнута необходимость оценки молекулярно-генетического профиля опухоли различными методами, что в свою очередь может явиться обоснованием проведения таргетной терапии у пациентов с наличием транслокации вышеуказанных генов. В нашем случае дополнительные опции терапии не предпринимались ввиду радикального хирургического лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа поддержана грантом РНФ 18-15-00256.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Suleymanova A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Tereschenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Suspitsin E.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Литература

1. Coffin C.M., Fletcher J.A. Inflammatory myofibroblastic tumour. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 5. Edited by Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2013; p. 83–6.
2. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. Am J Surg Pathol 1995; 19 (8): 859–72.
3. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Сулейманова А.М., Варфоломеева С.Р., Меркулов Н.Н., Феоктистова Е.В. и др. Воспалительная миофибробластическая опухоль брыжейки тонкой кишки, осложнившаяся острой кишечной непроходимостью: описание клинического случая и обзор литературы 2017; 16 (1): 54–61.
4. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Добреньков К.В., Варфоломеева С.Р. Воспалительная миофибробластическая опухоль у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2008; 7 (3): 16–20.
5. Blohm M.E., Vesterling-Hörner D., Calaminus G., Göbel U. Alpha-1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. Pediatr Hematol Oncol 1998; 15 (2): 135–42.
6. Dalton B.G., Thomas P.G., Sharp N.E., Manalang M.A., Fisher J.E., Moir C.R., et.al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children. J Pediatr Surg 2016; 51 (4): 541–4.
7. Alaggio R., Cecchetto G., Bisogno G., Gambini C., Calabro M.L., Inserra A., et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: a report from the Italian Cooperative Group studies. Cancer 2010; 116 (1): 216–26.
8. Pack G.T., Baker H.W. Total Right Hepatic Lobectomy: Report of a Case. Ann Surg. 1953; 138 (2): 253–8.
9. Goldsmith P.J., Loganathan A., Jacob M., Ahmad N., Toogood G.J., Lodge J.P., et al. Inflammatory pseudotumours of the liver: a spectrum of presentation and management options. Eur J Surg Oncol 2009; 35 (12): 1295–8.
10. Torzilli G., Inoue K., Midorikawa Y., Hui A.M., Takayama T., Makuchi M. Inflammatory pseudotumours of the liver: prevalence and clinical impact in surgical patients. Hepatogastroenterology 2001; 48 (40): 1118–23.
11. Teranishi N., Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., Mizuguchi Y., Shimizu T., et al. Inflammatory pseudotumor in the Spiegel lobe of the liver of an elderly woman. J Nippon Med Sch 2005; 72: 121–6.
12. Nagarajan S., Jayabose S., McBride W., Prasad I., Tanjavur V., Marvin M.R., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57 (3): 277–80.
13. Cheuk W., Chan J.K., Shek T.W., Chang J.H., Tsou M.H., Yuen N.W., et al.

- Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor: a distinctive lowgrade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein-Barr virus association. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 721–31.
14. Zen Y., Fujii T., Sato Y., Masuda S., Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007; 20 (8): 884–94.
15. Ogawa T., Yokoi H., Kawarada Y.A. Case of inflammatory pseudotumor of the liver causing elevated serum CA19-9 levels. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2551–5.
16. Brugières L. Clinical presentation and diagnosis. In book *Pediatric liver tumors*, Zimmerman A., Perilongo G (eds). Springer, 2011; p. 59–64.
17. Brunello F., Caremani M., Marcarino C., Benci A., Menchettiry D., Emanuelli G. Inflammatory pseudotumour of the liver: Diagnosis by fine needle biopsy in two cases and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 151–3.
18. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W. Borderline and malignant fibroblastic/ myofibroblastic tumors. In book *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W. (eds). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2014; p. 304–10.
19. Someren A. Inflammatory pseudotumour of liver with occlusive phlebitis: report of a case in child and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1978; 69 (2): 176–816.
20. Lee S.L., DuBois J.J. Hepatic inflammatory pseudotumor: case report, review of the literature, and a proposal for morphologic classification. *Pediatr Surg Int* 2001 Sep; 17 (7): 555–9.
21. Coffin C.M., Patel A., Perkins S., Elenitoba-Johnson K.S., Perlman E., Griffin C.A. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Modern Pathology* 2001; 14 (6): 569–76.
22. Lovly C.M., Gupta A., Lipson D., Otto G., Brennan T., Chung C.T., et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov* 2014; 4 (8): 889–95.
23. Antonescu C.R., Suurmeijer A.J., Zhang L., Sung Y.S., Jungbluth A.A., Travis W.D., et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (7): 957–67.
24. Alassiri A., Ali R.H., Shen Y., Lum A., Strahlendorf C., Deyell R., et al. ETV6-NTRK3 Is Expressed in a Subset of ALK-Negative Inflammatory Myofibroblastic Tumors. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (8): 1051–61.
25. Lawrence B., Perez-Atayde A., Hibbard M.K., Rubin B.P., Dal Cin P., Pinkus J.L., et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol* 2000; 157 (2): 377–84.
26. Zavaglia C., Barberis M., Gelosa F., Cimino G., Minola E., Mondazzi L., et al. Inflammatory pseudotumour of the liver with malignant transformation. Report of two cases. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 152–9.
27. Pecorella I., Ciardi A., Memeo L., Trombetta G., Quarto A., Simone P., et al. Inflammatory pseudotumour of the liver—evidence for malignant transformation. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 115–20.
28. Yamaguchi J., Sakamoto Y., Sano T., Shimada K., Kosuge T. Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: report of three cases. *Surg Today* 37: 525–9.
29. Tang L., Lai E.C., Cong W.M., Li A.J., Fu S.Y., Pan Z.Y., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a cohort study. *World J Surg* 2010; 34 (2): 309–13.
30. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncology* 2013; 14 (6): 472–80.
31. Mosse Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3215–21.