

DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1979

Л.В. Ольхова^{1, 2}, О.Г. Желудкова³, В.Е. Попов⁴, А.Н. Кисляков¹, Т.В. Басалай¹, С.В. Горбатов¹, Д.А. Скобеев¹, Н.И. Зелинская³¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Российская Федерация⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Экстраневральное метастазирование эпендимомы у детей: клинический случай

Контактная информация:

Ольхова Людмила Владимировна, врач детский онколог отделения клинической онкологии Морозовской детской клинической больницы; врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (495) 959-88-01, e-mail: rykova87@mail.ru

Статья поступила: 13.12.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Обоснование. Эпендимомы представляют собой группу опухолей глиального происхождения, обычно возникающих в области задней черепной ямки, реже — в боковых желудочках и спинном мозге. Чаще всего рецидивирование эпендимом происходит в местах первичной локализации либо в центральной нервной системе. Метастазирование эпендимом за пределы краниоспинальной системы происходит крайне редко. **Описание клинического случая.** Представлен клинический пример экстраневрального метастазирования в кости и костный мозг у пациентки в возрасте 10 лет с анапластической эпендимомой супратенториальной локализации после комплексной терапии. Проведен обзор опубликованных случаев развития экстраневрального метастазирования эпендимом у детей. Предпринята попытка рассмотреть возможные факторы риска их развития. **Заключение.** Эпендимомные опухоли способны к экстраневральному метастазированию в костную и гематopoietическую системы. Продолженный рост и метастазирование обуславливают крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, экстраневральное метастазирование, эпендинома, дети, прогноз.

(Для цитирования: Ольхова Л. В., Желудкова О. Г., Попов В. Е., Кисляков А. Н., Басалай Т. В., Горбатов С. В., Скобеев Д. А., Зелинская Н. И. Экстраневральное метастазирование эпендимомы у детей: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 480–489. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1979)

Liudmila V. Olkhova^{1, 2}, Olga G. Zheludkova³, Vladimir E. Popov⁴, Alexey N. Kislyakov¹, Timur M. Basalay¹, Svetlana V. Gorbatyh¹, Dmitry A. Skobeev¹, Natalya I. Zelinskaya³

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation² Russian Children's Clinical Hospital of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation³ Russian Scientific Centre for X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Extraneural Metastasis of Ependymoma in Children: A Clinical Case

Background. Ependymomas are a group of glial tumours, usually occurring in the posterior cranial fossa, less often — in the lateral ventricles and spinal cord. Most often, the recurrence of ependymomas occurs in primary sites, or in the central nervous system (CNS). Ependymoma metastasis beyond the craniospinal system occurs rarely if ever. **Description of a Clinical Case.** A clinical example of extraneural metastasis to the bones and bone marrow in a 10-year-old patient with supratentorial anaplastic ependymoma after complex therapy has been presented. A review of published cases of the development of extraneural ependymoma metastasis in children has been presented. An attempt was made to consider possible risk factors for their development.

Conclusion. Ependymal tumours are capable of extraneural metastasis to the bone and hematopoietic systems. Continued growth and metastasis lead to extremely unfavourable prognosis for the disease.

Key words: clinical case, extraneural metastasis, ependymoma, children, prognosis.

(For citation: Olkhova Liudmila V., Zheludkova Olga G., Popov Vladimir E., Kislyakov Alexey N., Basalay Timur M., Gorbatyh Svetlana V., Skobeev Dmitry A., Zelinskaya Natalya I. Extraneural Metastasis of Ependymoma in Children: A Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (6): 480–489. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1979)

ОБОСНОВАНИЕ

Эпендимомы — это опухоли глиального происхождения, обычно возникающие в области задней черепной ямки, реже — в боковых желудочках и спинном мозге [1, 2]. Это третья по распространенности в педиатрической практике опухоль центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4], доля которой в общей структуре опухолей данной локализации составляет 8–10% [1, 5]. Эпендимомы представляют гетерогенную группу опухолей с разными иммуногистохимическими характеристиками, результатами лечения и прогнозом. Они часто рецидивируют в местах первичной локализации [6]. Также общим для этих опухолей является лептоменингеальное распространение в другие отделы ЦНС через цереброспинальную жидкость [2]. Частота рецидивов у детей достигает 74% (половина — локальный рецидив) в среднем в течение двух лет от момента постановки диагноза [6]. Крайне редким является развитие экстракраниальных метастазов эпендимомы, частота которых составляет 3,7% всех случаев развития экстракраниальных метастазов [7]. Описаны случаи развития экстракраниальных метастазов в легкие, плевру, печень, кости, лимфатические узлы, кожу и мягкие ткани. Метастазирование в кости и костный мозг описано только в нескольких наблюдениях (табл.).

Представляем описание крайне редкого клинического случая анапластической эпендимомы супратенториальной локализации с развитием экстракраниального метастазирования в кости скелета и костный мозг. Данная клиническая демонстрация подтверждает способность эпендимарных опухолей к экстракраниальному метастазированию, определяющему крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Представлен клинический пример пациентки Б., 10 лет. Из анамнеза известно, что девочка больна с мая 2013 г., когда появились приступы судорог в правых конечностях (преимущественно в руке), головная боль с тошнотой, атаксия при ходьбе. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 08.07.2013, выявлено объемное образование левой теменной области. По данным энцефалографии выявлена эпилептическая активность. 12.07.2013 в Национальном центре педиатрии и детской хирургии города Бишкека (Киргизия) выполнена операция — открытая биопсия опухоли левой теменной области. По данным МРТ головного мозга от 30.07.2013 выявлена зона неоднородного сигнала с имбицией кровью размерами 38×30×35 мм. Выполнен пересмотр гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Москва). Заключение (от 05.08.2013): «Анапластическая эпендимома, WHO grade III».

Физикальная диагностика

При первом поступлении в федеральный центр 12.08.2013 по инициативе родителей: при осмотре не лихорадит, жалобы на сильную головную боль, рво-

ту. Кожа бледная, чистая. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: девочка в сознании, преимущественно лежит, вялая. Контактна, ориентирована, на осмотр реагирует вяло. В течение дня — приступы сильной головной боли с тошнотой и рвотой. По черепным нервам: I пара — обоняние без изменений; II пара — острота зрения не нарушена; III, IV, VI пары — глазные щели S = D, зрачки округлой формы, фотореакция прямая и сосудистая; V пара — нижняя челюсть по средней линии, движения нижней челюсти не ограничены; VII пара — нарушение функции мимических мышц, сглажена носогубная складка справа; VIII пара — слух ориентировочно не нарушен, нистагма нет; IX и X пары — глотание и фонация не нарушены, глоточный и небный рефлексы удовлетворительные; XI пара — напряжений в трапецевидной и грудинно-ключично-сосцевидной мышцах нет; XII пара — девиации языка нет, атрофии мышц языка и фасцикуляций нет. В двигательной-рефлекторной сфере: атаксичная походка. Правосторонний гемипарез до 2 баллов: движения в полном объеме в условиях разгрузки (в соответствии с апробированной шестибалльной шкалой «Оценка мышечной силы» [21].

Предварительный диагноз

C71.8 Анапластическая эпендимома левой лобно-теменной области. Состояние после резекции опухоли в июле 2013 г. Симптоматическая эпилепсия.

Диагностические процедуры

МРТ головного мозга нативно и с контрастным усилением от 13.08.2013 (здесь и далее: МРТ-исследования выполнены в Морозовской ДГКБ, Москва): в лобной и теменной доле левого полушария выявляется обширное опухолевое образование неоднородной структуры за счет включений очагов кровоизлияния с вовлечением кортикальных отделов и окруженное зоной перифокального отека, размерами 80×50×60 мм. Заключение: «МР-картина продолженного роста объемного образования левой лобно-теменной области с признаками перенесенного кровоизлияния».

МРТ головного и спинного мозга нативно и с контрастным усилением от 20.08.2013 (рис. 1): в левой лобно-теменной области определяется постоперационная кистозная полость с четкими неровными контурами, имеющая неоднородный МР-сигнал от содержимого, вероятно, за счет наличия геморрагического компонента; по контурам полости определяется неоднородно повышенный МР-сигнал (обусловленный геморрагическим пропитыванием) размерами 7,8×4,8×5,0 см, также отмечается невыраженный перифокальный отек прилежащих отделов вещества мозга. После внутривенного введения контрастного вещества отмечается выраженное повышение интенсивности МР-сигнала от твердой мозговой оболочки на уровне операционного доступа. Также на фоне геморрагического пропитывания контуров кистозной полости нельзя исключить патологического накопления

Таблица. Анализ клинических примеров экстракраниальных метастазов эпендимомы (по данным PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; период публикации: 1963–2014 гг.)
Table. Analysis of the clinical cases of extraneural ependymoma metastases (according to PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; publication period: 1963–2014)

Автор, год издания	Возраст, лет	Пол	Гистологический вариант	Число операций	Число курсов ЛТ	Число линий ПХТ	Статус первичной опухоли	Срок выявления ЭНМ, мес	Локализация ЭНМ	ОВ, мес
Glasauer F, 1963 [8]	2,5	М	АЭ	3	1	Нет	Прогрессия	15	Л, С, ЛУ (внутригрудные)	15
Duffner P, 1981 [9]	9	Ж	АЭ	3	1	1	Прогрессия	45	ПЛ, Д, К, ЛУ (внутригрудные)	45
Morris D, 1983 [10]	10	Ж	Э	5	2	4	Прогрессия	60	Л, К (правое бедро)	144
Campbell A, 1984 [11]	2,5	М	АЭ	1	1	Нет	Прогрессия	7	Л, С, ЛУ (внутригрудные)	7
Dunst J, 1987 [12]	2	Ж	АЭ	4	4	Нет	Прогрессия	51	Шейные ЛУ	56
Newton H, 1992 [13]	3	М	АЭ	1 + ВПШ	2	4	Стабилизация	35	ИП, внутригрудные ЛУ	нд
	3	Ж	Э	2	2	1	Прогрессия	40	Л, П, К (позвоночник), Д, ЛУ (подмышечные и внутригрудные)	41
	3,5	М	АЭ	3	1	1	Прогрессия	15	Л, С, П, ЛУ (внутригрудные)	17
	16	М	МПЭ	3 + ВПШ	1	1	Прогрессия	288	ИП	290
Graf M, 1999 [14]	15	М	МПЭ	2	1	1	Прогрессия	432	Л, ПЛ, П, ЛУ (грудные и внутрибрюшинные)	480
Kinoshita M, 2004 [15]	11	Ж	АЭ	16	5	6	Прогрессия	15	ЛУ (шейные)	84 (жива)
Varan A, 2006 [16]	нд	М	Э	1	1	1	Прогрессия	16,2	П	16,2
Kumar P, 2007 [17]	10	М	АЭ	3	2	2	Прогрессия	108	ПЖК, ЛУ	120
Hussain M, 2010 [2]	6	Ж	АЭ	4	2	3	Стабилизация	70	К (позвонки, ребра, череп, таз, предплечье)	72
Payet M, 2012 [18]	12	М	АЭ	2	1	2	Прогрессия	25	ПЛ, К (множественные)	30
Fischer C, 2012 [19]	6	Ж	АЭ	3	1	1	Прогрессия	27	П, Л, ЛУ, К (позвонки)	36
Alzahrani, 2014 [20]	7	М	АЭ	2 + ВПШ	2	1	Прогрессия	60	Л	70

Примечание. АЭ — анапластическая эпендимома, Э — эпендимома, МПЭ — миксоглимплярная эпендимома, ЭНМ — экстракраниальные метастазы, ЛТ — лучевая терапия, ПХТ — полихимиотерапия, ВПШ — вентрикулоперитонеальные шунтирование; Л — легкие, ПЛ — плевра, П — печень, К — кости, Д — диафрагма, ЛУ — лимфатические узлы, ИП — интраперитонеальные метастазы, С — средостение, ПЖК — кожа и подкожная жировая клетчатка, ОВ — общая выживаемость, нд — нет данных (на момент публикации пациент был жив).
 Note. AE — anaplastic ependymoma, E — ependymoma, MPE — mucorapillary ependymoma, ENM — extraneural metastases, RT — radiation therapy, PChT — polychemotherapy, VPS — lymph nodes, IPM — intraperitoneal metastases, M — mediastinum, ST — skin and subcutaneous tissue, OS — overall survival, N/A — not available (the patient was alive at the time of publication).

парамагнетика на данном уровне. Признаков метастатического поражения спинного мозга не выявлено.

Цитологическое исследование люмбального ликвора от 23.08.2013: опухолевые клетки не найдены. Цитологическое исследование выполнено после дообследования пациентки (МРТ всех отделов ЦНС нативно и с контрастным усилением с целью исключения метастатического процесса по ликворным путям).

МРТ головного мозга нативно и с контрастным усилением от 19.03.2014 и 16.05.2014: картина без динамики; в левом полушарии головного мозга, преимущественно в теменной доле, сохраняется обширная постманипуляционная ликворная полость; обширная зона глиозных изменений, распространяющаяся до лобной и затылочной долей, общими размерами 40×46 мм. МР-данных за опухолевую патологию не получено.

МРТ спинного мозга нативно и с контрастным усилением от 03.06.2014 (рис. 2): выявлено метастатическое поражение тел шейных, грудных и поясничных позвонков (общее количество 12), имеющих как очаговый, так и диффузный характер, с участками лакунарного накопления парамагнетика на постконтрастной фазе в структуре метастатического узла. Идентичные очаги поражения выявлены в крестце и подвздошных костях.

Компьютерная томография (КТ) позвоночника и костей таза от 05.06.2014: подозрение на метастазирование в тела позвонков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, кости таза.

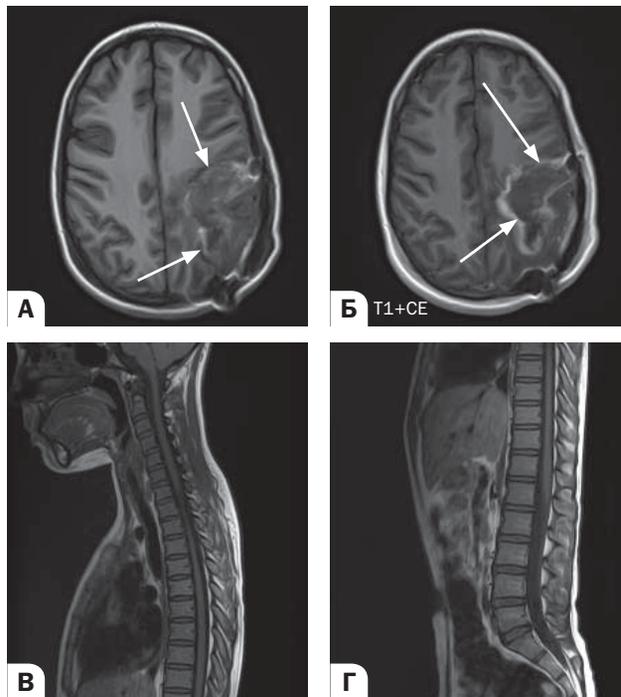
В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опухолей головного и спинного мозга [3] все нижеперечисленные исследования были выполнены при появлении подозрений на экстракраниальное метастазирование эпендимомы после комплексного лечения:

- КТ органов грудной клетки от 05.06.2014: признаков патологических изменений воспалительного характера в легких не выявлено;
- КТ головного мозга, орбит, костей черепа и головного мозга нативно и с контрастным усилением от 16.06.2014: признаки опухолевого роста в левой лобно-теменной области с распространением на мозолистое тело и контрлатеральное полушарие. КТ-данных за наличие деструктивных изменений в костях черепа не получено;
- КТ плечевых суставов и ключиц от 16.06.2014: на серии КТ отмечается диффузное повышение плотности головки и верхней трети губчатого вещества плечевой кости слева;
- остеосцинтиграфия от 10.06.2014: выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата в левой теменной кости, головке левой плечевой кости, телах позвонков 3-го шейного, 11-го грудного, 2–5-го поясничных позвонков (рис. 3);
- миелограмма от 20.06.2014: поражение костного мозга, 35% опухолевых клеток;
- трепанобиопсия плечевой кости от 20.06.2018: метастатическое поражение клетками эпендимомы (рис. 4; в, г).

Клинический диагноз

Основной диагноз. Анапластическая эпендимомы левой лобно-теменной области. Состояние после резек-

Рис. 1. Пациентка Б., 10 лет: МРТ головного (А, Б) и спинного (В, Г) мозга нативно и с контрастным усилением (от 20.08.2013)
Fig. 1. Patient B.'s MRI of the brain (A, B) and spinal cord (C, D) natively and with contrast enhancement as of Aug 20, 2013



Примечание. Состояние после субтотального удаления опухоли от 14.08.2013. В зоне оперативного вмешательства определяется дефект, имеющий неоднородный МР-сигнал за счет наличия геморрагического компонента (А, указано стрелками). После внутривенного контрастирования отмечается выраженное накопление парамагнетика по контуру резекции (Б, указано стрелками), на фоне которого нельзя исключить наличие остаточной опухоли. Признаков метастазирования опухоли в спинном мозге не выявлено (В, Г).

Note. The condition after subtotal removal of the tumour as of Aug 14, 2013. In the area of surgical intervention there is a defect with a heterogeneous MR signal due to the presence of a hemorrhagic component (A). After IV contrasting, a marked accumulation of the paramagnet along the resection contour (B) is noted, against the presence of a residual tumour cannot be ruled out. Signs of tumour metastasis in the spinal cord are not detected (C, D).

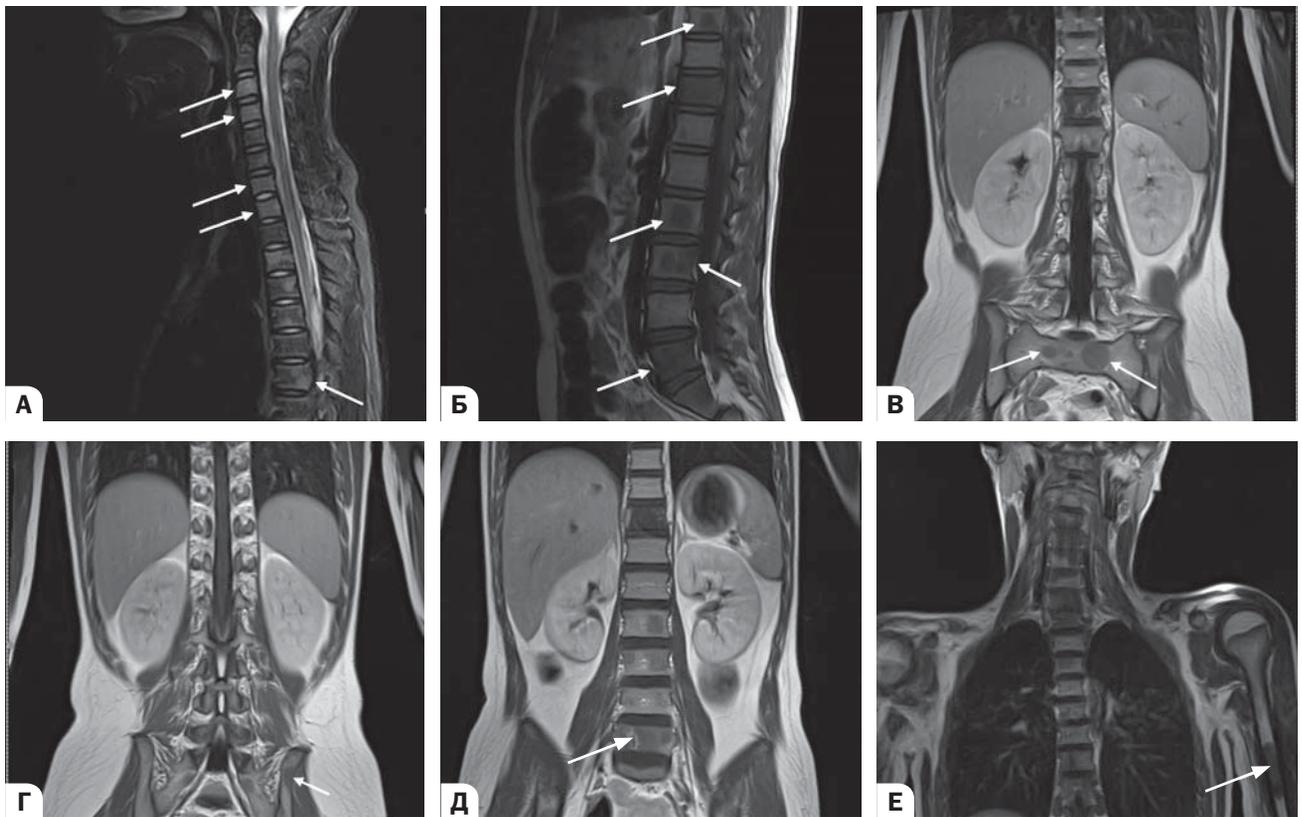
ции опухоли (июль 2013 г.). Прогрессирование болезни: продолженный рост опухоли. Состояние после повторной резекции опухоли (август 2013 г.), химиолучевой терапии (август 2013–май 2014 г.). Прогрессия на фоне терапии темозоломидом, продолженный рост опухоли, метастазирование в тела позвонков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, кости таза, костный мозг.

Сопутствующий диагноз. Правосторонний спастический гемипарез. Симптоматическая височная эпилепсия.

Дифференциальная диагностика

Проводился дифференциальный диагноз выявленных очаговых изменений костей скелета с туберкулезом позвоночника (диагноз исключения). С этой целью были выполнены КТ грудной клетки (очаговых изменений в легких не выявлено) и туберкулиновые пробы (проба Манту и Диаскинтест отрицательны). Большая проконсультирована фтизиатром, которым отмечено, что, вероятнее всего, имеет место метастатический процесс в позвоноч-

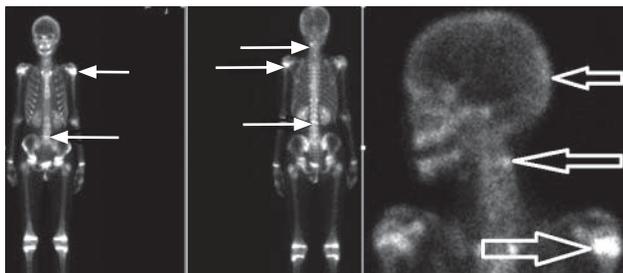
Рис. 2. Пациентка Б., 10 лет: МРТ спинного мозга нативно и с контрастным усилением (от 03.06.2014)
Fig. 2. Patient B.'s MRI of the spinal cord natively and with contrast enhancement as of Jun 3, 2014



Примечание. Данные МР-изображения демонстрируют метастатическое поражение тел шейных, грудных, поясничных позвонков, крестца и подвздошных костей, как диффузного так и очагового характера (указано стрелками на изображениях А, Б, В, Г). Поражение костного мозга имеет гипоинтенсивный сигнал на T₁-взвешенных изображениях, с инверсией сигнала на последовательностях с жиродавлением. На постконтрастных сериях в некоторых очагах отмечается локальное накопление парамагнетика (изображение Д, стрелка). В диафизе левой плечевой кости определяется гипоинтенсивная на T₁-ВИ зона перестройки костного мозга с четким контуром без нарушения целостности кортикальной пластинки (mts) (изображение Е, стрелка).
Note. These MR images show metastatic lesions of the bodies of the cervical, thoracic, lumbar vertebrae, sacrum and iliac bones, both of diffuse and focal nature (white arrows — Figures A, B, C, D). Bone marrow affection has a hypointense signal on T₁-weighted images, with signal inversion on sequences with fat suppression. On post-contrast series, a local accumulation of the paramagnet is noted in some foci (blue arrow — Figure D). In the left humeral shaft there is a T₁-W₁ hypointensive area of bone marrow rearrangement with a clear contour without disturbing the integrity of the cortical plate (mts) — Figure E.

нике и костях таза. Рекомендовано проведение сцинтиграфии костей скелета, затем — решение вопроса о проведении трепанобиопсии.

Рис. 3. Пациентка Б., 10 лет: остеосцинтиграфия (от 10.06.2014)
Fig. 3. Osteoscintigraphy of Patient B



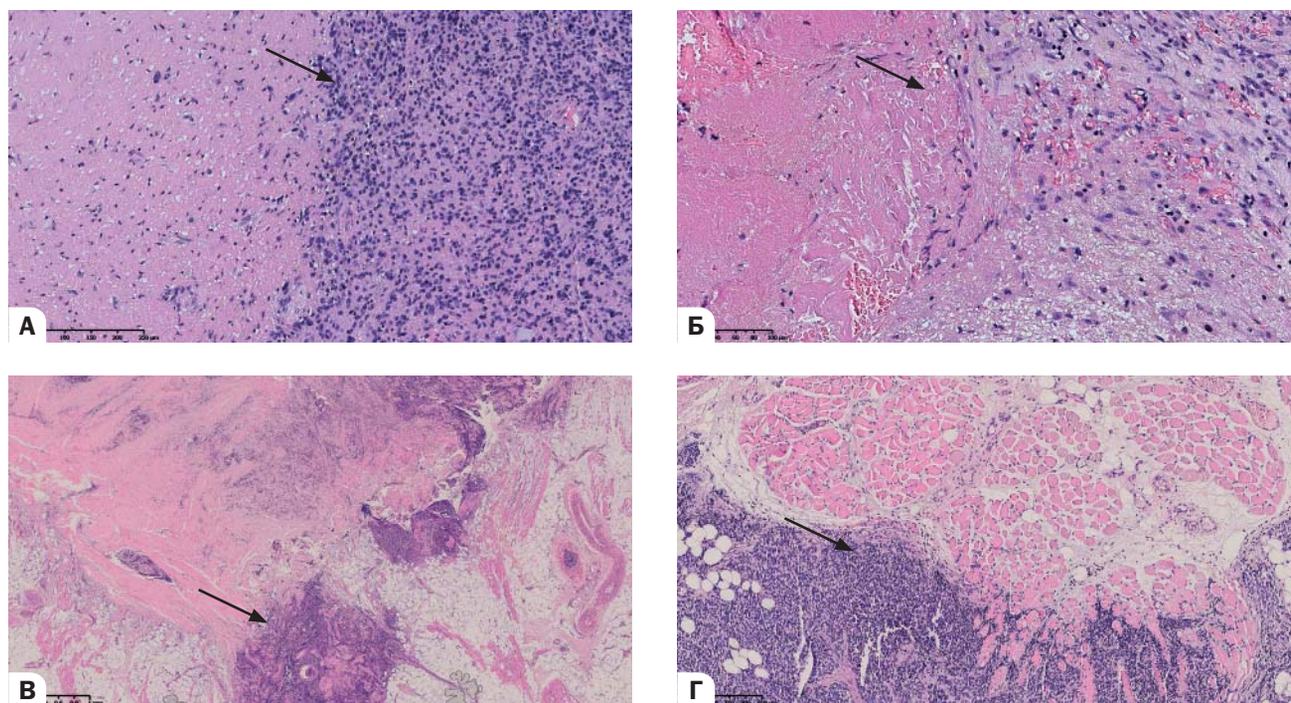
Примечание. Визуализируется патологическое накопление радиофармпрепарата в левой теменной кости, головке левой плечевой кости, телах позвонков 3-го шейного, 11-го грудного, 2–5-го поясничных позвонков (стрелки).
Note. A pathological accumulation of the radiopharmaceutical agent in the left parietal bone, left humeral head, vertebral bodies of the C3, T11, L₁₁–L₁₂ vertebrae is visualized.

Медицинские вмешательства

14.08.2013 в Морозовской ДГКБ выполнена операция — повторное удаление опухоли левой лобно-теменной области.

Протокол операции. Разрез мягких тканей по старому рубцу с откидыванием кожно-апоневротического лоскута к уху. По центру разреза сверху по направлению к сагитальному синусу выполнен разрез длиной 3 см, лоскуты отодвинуты в стороны. С помощью микробура сформирован костный лоскут размером 5×5 см. Кверху от трепанационного окна после первой операции сформирован второй лоскут 15×50 мм. Твердая мозговая оболочка (ТМО) напряжена, резко утолщена в центральных отделах, пульсация ее ослаблена. Под микрохирургическим контролем ТМО вскрыта крестообразно. Отмечено прорастание ТМО рубцовой и опухолевой тканями; визуализирована опухолевая ткань темно-вишневого цвета, местами плотная, богато васкуляризованная, которая несколькими тяжами распространялась к рогу левого бокового желудочка и сосудистому венозному треугольнику. Тупо, остро, с помощью электрокоагуляции и ультразвуковой деструкции

Рис. 4. Пациентка Б., 10 лет: гистологические препараты опухолевой ткани после трепанобиопсии плечевой кости от 20.06.2018
Fig. 4. Histological specimens of the tumour tissue of Patient B. Hematoxylin-eosin stain



Примечание. Первичный материал представлен высококлеточной опухолевой тканью, относительно отграниченной от резидуальной глиальной ткани. Цитологический субстрат мономорфный, представлен опухолевыми клетками среднего размера со средним количеством цитоплазмы (А, стрелка); гистологическая картина первичной опухоли с некрозами (Б, стрелка); экстраневральные метастазы (В, Г, стрелки) с инфильтративным опухолевым ростом в мышечную и жировую ткани представлены клетками, имеющими аналогичные цитологические характеристики в сравнении с таковыми в гистологических препаратах первичной опухоли. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$.

Note. The initial material is represented by high-cell tumour tissue, relatively delimited from residual glial tissue. The cytological substrate is monomorphic, represented by medium-sized tumour cells with an average amount of cytoplasm (A); histological picture of the primary tumour with necrosis (B); extraneural metastases (C) (D) with infiltrative tumour growth in muscle and adipose tissue, represented by cells with similar cytological characteristics in comparison with those in the histological specimens of the primary tumour.

по границе со здоровым мозговым веществом опухолевая ткань удалена totally в пределах здоровых тканей, образовалась полость $55 \times 65 \times 45$ мм. ТМО ушита наводящими швами и герметизирована с применением искусственной оболочки $2,5 \times 2,5$ см в передних отделах. Костные лоскуты уложены на место и фиксированы между собой, к лобной и теменным костям. Послойные швы на рану.

Гистологическое заключение. Опухолевая ткань отграничена от ткани мозга, богато васкуляризирована, в ней отмечаются признаки микрососудистой пролиферации. В ткани опухоли наблюдается значительное число географических некрозов с псевдопалисадной окантовкой. Местами неопластические клетки формируют периваскулярные псевдорозетки, выполненные их отростками, перпендикулярно направленными к стенке сосудов. Опухолевые клетки относительно мономорфны, среднего размера, со средним количеством бледной или оптически пустой цитоплазмы и практически не определяемыми клеточными границами. Базофильные ядра округлой, овоидной, реже полигональной и неправильной формы; организация хроматина тонкодисперсная или мелкоглыбчатая, ядрышки не визуализируются. Встречаются единичные крупные элементы с анаплазированными ядрами. Митотическая активность очень высока: в одном поле зрения при увеличении 400 может насчитываться

до 4–5 фигур митозов; кроме того, наблюдаются и апоптотические тельца. Иммуногистохимическое исследование показало фокальную экспрессию клетками опухоли GFAP, преимущественно в периваскулярных регионах. Экспрессия INI1 сохранена. Слабая фокальная экспрессия p53. Реакция с антителами к нейрофиламенту (neurofilament), синаптофизину (synaptophysin), хромогранину А (chromogranin A) получена в резидуальной ткани мозга. Клетки опухоли негативны в реакциях с антителами к панцитокератину (pancytokeratin; AE1/AE3), EMA, CD34, EGFR, CD99, SMA. Пролиферативный индекс, определяемый по уровню экспрессии Ki-67, составляет 30–40%. Заключение: Анапластическая эпендимома, WHO grade III (см. рис. 4).

С 29.08.2013 по 08.10.2013 в Российском научном центре рентгенорадиологии (Москва) пациентка получила локальную лучевую терапию (аппарат Varian True Beam; Varian Medical Systems Inc., США) тормозным излучением (6, 18 МВ) под контролем компьютерной томографии в коническом пучке СВСТ (Iterative Cone Beam CT) в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой 55 Гр. Параллельно получала монокимиотерапию винкристином в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$ еженедельно, всего 5 введений [3].

По данным ПЭТ-КТ (позитронная эмиссионная томография + КТ) и МРТ (исследования выполнены в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург), после проведения химиолучевой терапии сохранялась остаточная опухоль по контуру операционной полости. Затем с ноября 2013 г. по май 2014 г. проведено 7 курсов монокимиотерапии темозоломидом перорально из расчета 150 мг/м^2 в течение 5 сут: лечение пациентки переносила удовлетворительно. Контрольные обследования свидетельствовали о стабилизации болезни. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опухолей головного и спинного мозга [3], под стабилизацией болезни следует понимать уменьшение размеров первичного очага опухоли или любого из метастазов на КТ/МРТ-снимках менее чем на 50%, при этом неврологический статус стабильный либо с положительной динамикой. Результаты контрольных обследований (МРТ головного и спинного мозга) изложены в разделе «Диагностические исследования».

Динамика и исходы

По данным комплексного исследования в июле 2013 г. метастазирования в пределах центральной нервной системы не выявлено (МРТ головного и спинного мозга, исследование люмбального ликвора). Пациентка получала химиолучевую терапию.

С 01.06.2014 отмечалось ухудшение состояния пациентки: выраженный болевой синдром в поясничной области, нарастающий по интенсивности, не купируемый введением анальгетиков (метамизол натрия, ибупрофен). По данным комплексного обследования (МРТ спинного мозга; КТ позвоночника и костей таза, легких, головного мозга, орбит, костей черепа и головного мозга, плечевых суставов и ключиц нативно и с контрастным усилением; остеосцинтиграфия, костно-мозговая пункция, трепанобиопсия плечевой кости) выявлено прогрессирование болезни: продолженный рост опухоли, метастазирование в тела 12 позвонков шейного, грудного и поясничного отделов, кости таза, костный мозг. По решению консилиума (от 22.06.2014), созванного в Морозовской ДГКБ, с учетом тяжести состояния больной, проведенного объема лечения, гистологического диагноза, распространенности опухолевого процесса ребенок признан

инкурабельным; проводилась симптоматическая терапия. Летальный исход констатирован 31.07.2014 — через 2 мес от момента выявления экстракраниального метастазирования и через 12 мес от манифестации заболевания.

Прогноз

В отношении опухолей эпендимарного происхождения общая выживаемость зависит в том числе от гистологического варианта, объема проведенного лечения и локализации/распространенности выявленных метастатических очагов. При выявлении экстракраниального метастазирования опухолей головного мозга прогноз для жизни пациента неблагоприятный. С учетом объемов предшествующего лечения пациентов (сочетания хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов) возможности выбора куративных опций для терапии рецидивов заболевания в виде экстракраниального метастазирования часто ограничены. В данном клиническом наблюдении общая выживаемость составила 12 мес.

Временная шкала для пациентки Б., 10 лет, представлена на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпендимомы — это опухоль, развивающаяся из клеток, выстилающих стенки мозговых желудочков и центрального канала позвоночника. Эпендимомы составляют 8–10% всех опухолей ЦНС у детей, занимая 3-е место после медуллобластомы/примитивных нейроэктодермальных опухолей и астроцитом различной степени дифференцировки [1, 5]. Пик заболеваемости эпендимомы у детей попадает на возрастную группу 0–4 года (5,2 случая на 1 млн детского населения) [22], снижается до 1,5 на 1 млн в возрасте 5–14 лет и до 0,9 случаев на 1 млн детского населения в группе 15–19 лет [22]. Данная группа опухолей встречается в два раза чаще у мальчиков, чем у девочек [22]. У детей в 90% случаев эпендимомы — это интракраниальные опухоли, из которых 60–70% развиваются в задней черепной ямке, наиболее часто в IV желудочке, реже в боковых желудочках (20–25%) [1, 22, 23]. В 10% случаев эпендимомы обнаруживаются в спинном мозге [23].

В соответствии с гистологической классификацией, предложенной Всемирной организацией здравоохране-

Рис. 5. Пациентка Б., 10 лет: хронология течения болезни, ключевые события
Fig. 5. Patient B.: Chronology of the disease course, key events



ния в 2016 г., выделяются следующие варианты эпендимом [4]:

- субэпендимомы;
- миксопапиллярная эпендимомы;
- эпендимомы папиллярная, светлоклеточная, таноцитарная, RELA fusion-позитивная;
- анапластическая эпендимомы.

Эпендимомы, включая анапластический вариант, часто рецидивируют в местах первичной локализации. Также общим для этих опухолей является лептоменингеальное распространение в другие отделы ЦНС через цереброспинальную жидкость [2]. Крайне редким, необычным вариантом течения эпендимом является развитие экстраневральных метастазов, то есть распространение вне ЦНС, истинная частота которых в настоящее время остается неизвестной. По данным С. Rickert, из 245 опубликованных случаев экстраневральных метастазов у детей в возрасте до 18 лет на эпендимомы приходится 9, что составляет 3,7% [7].

Впервые развитие экстраневральных метастазов эпендимомы было описано в 1955 г. L. Weiss [24] у молодого мужчины с опухолью спинного мозга (конского хвоста), у которого были диагностированы множественные экстраневральные метастазы в кости скелета, лимфатические узлы, печень, легкие и почечные лоханки. L. Weiss [24] предложил четыре критерия для однозначного определения экстраневральных метастазов опухолей ЦНС: должны присутствовать характеристики опухоли ЦНС (1); манифестация опухоли ЦНС должна произойти ранее выявления метастатических очагов (2); прочие первичные опухоли должны быть исключены по результатам аутопсии (3); опухоль ЦНС и метастазы должны быть гистологически идентичными (4). Впоследствии достижения в области иммуногистохимии значительно облегчили идентификацию и определение характеристик первичной опухоли и метастатических очагов, исключая тем самым существование других вторичных опухолей и необходимость использования всех четырех критериев.

Существует несколько теорий, которые пытаются объяснить редкость развития экстраневрального метастазирования. Одна из теорий, предложенная R. Willis еще в 1974 г., положила начало изучению данного патологического процесса, в том числе и в эксперименте [25]. R. Willis полагал, что отсутствие лимфатических сосудов в ЦНС и быстрый экспансивный рост злокачественных опухолей, в результате которого происходит сдавление кровеносных сосудов, лишают клетки опухоли возможности лимфогенного и гематогенного распространения вне пределов ЦНС. Еще одной причиной редкого экстраневрального метастазирования он считал недостаточность времени для развития и манифестации метастазов вне ЦНС вследствие низкой выживаемости больных с церебральными новообразованиями. По мнению R. Willis, нейроглиальные элементы не способны к росту вне пределов краниоспинальной системы [25].

Другие исследования опровергают большинство постулатов данной теории. Было доказано, например, что ликвор дренируется в лимфатическую систему: имеются многочисленные наблюдения гематогенного распространения экстраневральных метастазов [26]. H. Zimmerman

в 1957 г. описал способность клеток нейронального происхождения к экстраневральному росту. Путем инъекции клеток глиомы в каудальную вену у мышей он продемонстрировал развитие экстраневральных метастазов в плевральной и перитонеальных полостях [27].

Необходимо подчеркнуть, что одной из общих закономерностей развития экстраневральных метастазов является то, что подавляющее большинство метастазов данного типа отмечается после выполнения оперативных вмешательств на первичном опухолевом очаге, чаще неоднократных. При удалении первичной опухоли происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что обуславливает возможное гематогенное распространение опухолевых клеток за пределы краниоспинальной системы [13, 25, 26]. Трепанация и интраоперационное рассечение мозговых оболочек также провоцируют инвазию опухолевых клеток в прилежащие к зоне операции кости и мягкие ткани, вследствие чего становится возможным развитие экстраневральных метастазов в области послеоперационных рубцов [26]. Описан единичный случай выявления экстраневральных метастазов в момент постановки диагноза без выполнения оперативного вмешательства [13]. Также возможной причиной относительного роста частоты экстраневральных метастазов в последнее время является увеличение общей выживаемости и продолжительности жизни пациентов благодаря интенсивным комплексным схемам противоопухолевой терапии [9, 26].

Отдельно стоит отметить метастазирование опухолевых клеток по ходу шунтирующих систем с током цереброспинальной жидкости, которое является известным и доказанным фактом. По мнению ряда авторов [13, 23], данный механизм экстраневрального метастазирования следует выделить в отдельную группу в связи с тем, что эти случаи относятся к экстраневральным метастазам лишь по форме, в действительности же имеет место «ятрогенное» вовлечение искусственных ликворопроводящих путей [26].

Следует акцентировать внимание на том, что диагностика экстраневрального метастазирования иногда затруднена. В случаях, если больной находится в тяжелом состоянии, с признаками нарушения сознания, либо по возрасту не может четко сформулировать жалобы, то своевременно диагностировать данный патологический процесс затруднительно с учетом его редкости. У пациентов, как правило, появляются новые жалобы и симптомы, связанные с поражением того или иного органа в зависимости от локализации поражения. К примеру, пациенты с поражением костей предъявляют жалобы на боли в костях, суставах, позвоночнике, а при рентгенологическом исследовании у них могут выявляться деструктивные костные изменения [9, 10, 13]. В настоящее время диагностику данного состояния технически легче проводить с учетом внедрения современных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография), особенно при соблюдении определенной осторожности в отношении потенциального метастазирования любых новообразований, в том числе и эпендимарного ряда.

Большинство авторов сообщают о единичных случаях развития этого патологического процесса. Так, A. Varan и соавт. [16] проанализировали 1011 случаев опухолей ЦНС и только 10 (0,99%) из них имели экстракраниальные метастазы, 6 из которых были представлены медуллобластомой и только один — эпендимомой. Наибольшее число случаев экстракраниального метастазирования эпендимом представлено в работе H. Newton [13]: из 81 случая эпендимом только у 5 пациентов (четверо из которых дети) отмечались экстракраниальные метастазы. Напротив, по данным В. De и соавт. [6], среди 82 детей с первичным диагнозом «эпендинома» в 74% случаев отмечен рецидив заболевания, в том числе локальный (67%), отдаленные метастазы (23%), но ни одного случая развития экстракраниального метастазирования.

В табл. представлено описание 17 случаев экстракраниального метастазирования эпендимом у детей. Показано, что эпендимомы в детском возрасте чаще метастазируют вне ЦНС в лимфатические узлы (65%), легкие (47%), кости (35%) и печень (29%), реже в средостение и плевру (по 17%), интраперитонеально (12%). Все случаи развития экстракраниальных метастазов в брюшной полости и по брюшине были связаны с постановкой вентрикулоперитонеальной шунтирующей системы [13]. В большинстве случаев (88%) развитие экстракраниального метастазирования сочеталось с локальным рецидивом заболевания (аналогично описанному нами клиническому случаю). Средний возраст пациентов составил 7,5 лет (от 2 до 16 лет). По гендерному составу преобладают мальчики (в 59% случаев). Среди гистологических вариантов преобладал анапластический — 70% случаев. Все пациенты перенесли оперативное вмешательство на первичном очаге, при этом количество операций варьировало от 1 до 16 (в среднем 4). Лучевая терапия также проводилась во всех представленных клинических случаях, а химиолучевую терапию получали лишь 82% пациентов. Средний срок выявления очагов экстракраниального метастазирования составил 77 мес (от 7 до 432), при этом более отсроченное развитие метастазов отмечается у пациентов с миксопапиллярным вариантом опухоли. Средняя общая выживаемость составила 95 мес (от 7 до 480). Четкой корреляции между гистологическим вариантом эпендимомы и локализацией выявленных экстракраниальных метастатических очагов не отмечено. В качестве куративных опций при выявлении экстракраниальных метастазов чаще использовалась полихимио- и лучевая терапия.

Наши данные по презентации пациентки с анапластической эпендимомой соответствуют полученным данным в части совпадения локального рецидива опухолевого процесса с экстракраниальным метастазированием. Данное наблюдение с метастазами в кости и костный мозг относится к довольно редкому, по сравнению с другими органами и системами, месту распространения опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий потенциал к диссеминации и агрессивная гистобиологическая природа, характерная для боль-

шинства злокачественных опухолей, нарушение гематоэнцефалического барьера, отсутствие герметичности мозговых оболочек после неоднократных оперативных вмешательств, снижение иммунного статуса играют первостепенную роль в развитии экстракраниального метастазирования и определяются в разной степени у всех больных с экстракраниальными метастазами. В качестве потенциального фактора риска системного распространения заболевания могут служить ликворшунтирующие операции, выполняемые у подавляющего большинства первичных больных.

При появлении неврологических симптомов, не характерных для данной локализации опухоли головного или спинного мозга, или соматических симптомов у пациентов с опухолями ЦНС необходимо исключать развитие опухолевой диссеминации, в том числе и за пределы краниоспинальной системы. Малое число наблюдений, неоднородность патогенеза, широкое разнообразие клинических проявлений, трудность их интерпретации служат причиной отсутствия единых взглядов в отношении диагностики пациентов с экстракраниальными метастазами эпендимомы. Представленный клинический случай подтверждает способность эпендимарных опухолей к экстракраниальному метастазированию, определяющему крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента (законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 20.06.2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л. В. Ольхова

<https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

О. Г. Желудкова

<https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

В. Е. Попов

<https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>

Т. В. Басалай

<https://orcid.org/0000-0003-0400-938X>

Д. А. Скобеев

<https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

С. В. Горбатов

<https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. *Практическое руководство по детским болезням*. — М.: Медпрактика; 2004. — С. 602–634. [Kokolina VF, Rumyantsev AG, Samochatova EV. *Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam*. Moscow: Medpraktika; 2004. pp. 602–634. (In Russ).]
2. Hussain M, Mallucci C, Abernethy L, et al. Anaplastic ependymoma with sclerotic bone metastases. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(6):1204–1206. doi: 10.1002/pbc.22604.
3. *Опухоли головного и спинного мозга у детей. Клинические рекомендации* [интернет]. Российское общество детских онкологов (РОДО); 2017 [доступ от 21.03.2012]. [*Opuholi golovnogo i spinnogo mozga u detei. Klinicheskie rekomendatsii*. Rossiiskoe obshchestvo detskikh onkologov (RODO); 2017. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/701>.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
5. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. *Br J Cancer*. 2000;83(3):397–403. doi: 10.1054/bjoc.2000.1313.
6. De B, Khakoo Y, Souweidane MM, et al. Patterns of relapse for children with localized intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2018;138(2):435–445. doi: 10.1007/s11060-018-2815-7.
7. Rickert CH. Extraneural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol*. 2003;105(4):309–327. doi: 10.1007/s00401-002-0666-x.
8. Glasauer FE, Yuan RH. Intracranial tumors with extracranial metastases. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1963;20:474–493. doi: 10.3171/jns.1963.20.6.0474.
9. Duffner PK, Cohen ME. Extraneural metastases in childhood brain tumors. *Ann Neurol*. 1981;10(3):261–265. doi: 10.1002/ana.410100311.
10. Morris D, Steinert H, Wiernik P. Ineffectiveness of chemotherapy in patients with metastatic ependymoma of the cauda equina. *J Surg Oncol*. 1983;22(1):33–36. doi: 10.1002/jso.2930220109.
11. Campbell AN, Chan HS, Becker LE, et al. Extracranial metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. *Cancer*. 1984;53(4):974–981. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<974::aid-cnrcr2820530426>3.0.co;2-c.
12. Dunst J, Klinger M, Thierauf P. [Ependymoma with cervical lymph node metastases. (In German).] *Klin Padiatr*. 1987;199(1):19–21. doi: 10.1055/s-2008-1026752.
13. Newton HB, Henson J, Walker RW. Extraneural metastases in ependymoma. *J Neurooncol*. 1992;14(2):135–142. doi: 10.1007/bf00177617.
14. Graf M, Blaeker H, Otto HF. Extraneural metastasizing ependymoma of the spinal cord. *Pathol Oncol Res*. 1999;5(1):56–60. doi: 10.1053/paor.1999.0056.
15. Kinoshita M, Izumoto S, Kagawa N, et al. Long-term control of recurrent anaplastic ependymoma with extracranial metastasis: importance of multiple surgery and stereotactic radiosurgery procedures — case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004;44(12):669–673. doi: 10.2176/nmc.44.669.
16. Varan A, Sari N, Akalan N, et al. Extraneural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. *J Neurooncol*. 2006;79(2):187–190. doi: 10.1007/s11060-006-9123-3.
17. Kumar P, Rastogi N, Jain M, Chhabra P. Extraneural metastases in anaplastic ependymoma. *J Can Res Ther*. 2007;3(2):102–104. doi: 10.4103/0973-1482.34689.
18. Payet M, Conter C, Labrousse F, et al. Clear cell ependymoma with trisomy 19 developing bone metastases. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(5):739–742. doi: 10.1007/s00381-011-1656-x.
19. Fischer C, Haque SS, Huse JT, et al. Extraneural ependymoma: distant bone, lung, liver, and lymph node metastases following bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):143–145. doi: 10.1002/pbc.24268.
20. Alzahrani A, Alassiri A, Kashgari A, et al. Extraneural metastasis of an ependymoma: a rare occurrence. *Neuroradiol J*. 2014;27(2):175–178. doi: 10.1002/pbc.24268.
21. McPeak L. *Six-point scale muscle strength*. Nashville, TN; 1996.
22. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan DA. *Pediatric CNS tumors*. Springer International Publishing; 2017. 387 p. doi: 10.1007/978-3-319-30789-3.
23. *Детская онкология. Национальное руководство*. / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Практическая медицина; 2012. — 684 с. [*Detskaya onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 684 p. (In Russ).]
24. Weiss L. A metastasizing ependymoma of the cauda equina. *Cancer*. 1955;8(1):161–171. doi: 10.1002/1097-0142(1955)8:1<161::aid-cnrcr2820080123>3.0.co;2-k.
25. Levene A. Review of "The spread of tumours in human body" by Willis RA, 3rd edition. *J Clin Path*. 1974;27:432–433.
26. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А., и др. Патогенез и особенности клинического течения экстраневральных метастазов нейроэктодермальных опухолей головного мозга в детском возрасте // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2007. — Т. 39. — № 2 — С. 111–114. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Pathogenesis and clinical course peculiarities of extraneural metastases in cerebral neuroectodermal tumors at a childish age. *Neurologicheskii vestnik*. 2007;39(2):111–114. (In Russ).]
27. Zimmerman HM. The natural history of intracranial neoplasms, with special reference to the gliomas. *Am J Surg*. 1957;93(6):913–924. doi: 10.1016/0002-9610(57)90667-0.