

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 21.12.2023  
Принята к печати 15.07.2024



EDN: MVZFVX

**Контактная информация:**

Конюхова Татьяна Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клинично-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: tkonuhova@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.12.2023  
Accepted 15.07.2024

**Correspondence:**

Tatyana V. Konyukhova, MD in Clinical Laboratory Medicine at the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: tkonuhova@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

# Редкий случай метастатического поражения костного мозга у пациента с медуллобластомой

Т.В. Конюхова, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Артемов, А.П. Щербаков, Л.И. Папуша

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

Экстраневральное метастазирование – крайне редкое проявление первичных опухолей головного мозга. Большая часть описанных в литературе случаев представлена рецидивами медуллобластомы. В данной статье описан случай рецидива у пациента с медуллобластомой с метастатическим поражением костного мозга через 2 года после успешного лечения первичной опухоли. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** медуллобластома, экстраневральные метастазы, опухолевые клетки, костный мозг

Конюхова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 138–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

## A rare case of metastatic involvement of the bone marrow in a patient with medulloblastoma

T.V. Konyukhova, I.G. Vilesova, E.A. Salnikova, A.V. Artemov, A.P. Shcherbakov, L.I. Papusha

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Extraneural metastasis from primary brain tumors is an extremely rare occurrence. The majority of such cases described in the literature are medulloblastoma relapses. In this article, we report a case of relapse in a patient with medulloblastoma with the metastatic involvement of the bone marrow two years after successful treatment for the primary tumor. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** medulloblastoma, extraneural metastases, tumor cells, bone marrow

Konyukhova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 138–42.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

**М**едуллобластома (МБ) – высокоагрессивная злокачественная эмбриональная опухоль задней черепной ямки (ЗЧЯ), являющаяся наиболее распространенным новообразованием головного мозга у детей, на долю которого приходится около 20% случаев всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и до 40% всех опухолей ЗЧЯ [1, 2]. На сегодняшний день выделены следующие основные молекулярные группы заболевания: WNT, SHH (с и без мутации в гене *TP53*), non-WNT/non-SHH. Каждая группа характеризуется определенными молекулярными, клинично-рентгенологическими и прогностическими характеристиками [2, 3].

Экстраневральное метастатическое поражение при МБ крайне редко встречается при инициальной диагностике (1–2%) и более часто наблюдается в рецидиве заболевания (5–10%) [4]. Выделяют следующие механизмы экстраневрального распространения опухолевого поражения: повреждение кровеносных и лимфатических сосудов при проведении нейрохирургического вмешательства, прямое распространение опухоли по кровеносным сосудам и нервам, шунт-ассоциированное метастазирование [4].

С.Н. Rickert проанализировал 245 опубликованных случаев экстраневрального метастатического поражения при опухолях головного мозга у пациентов младше 18 лет. Было выявлено, что наиболее часто наблюдаются экстраневральные метастазы при МБ (56,3%), герминомах (9,8%), глиобластомах (6,9%), реже при эпендимоммах (3,7%) и пилоцитарных астроцитомах (2,9%) [5].

А. Mazloom провел обзор данных PubMed с 1961 по 2007 г., куда вошли 119 пациентов с экстраневральным метастатическим поражением при МБ. Было выявлено, что самым частым локусом поражения являются кости (84%), реже костный мозг (27%), лимфатические узлы (15%), легкие (6%) и печень (6%) [6]. Среди костных структур наиболее часто поражаются кости таза (59,3% всех случаев поражения костей), бедренные кости (54%) и позвонки (46%) [5].

В данной работе представлен клинический случай пациента, у которого было выявлено экстраневральное метастазирование при рецидиве МБ. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У мальчика Х. в возрасте 13 лет появились и стали нарастать жалобы на слабость и утомляемость, через 5 мес присоединилась постоянная головная боль. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены объемное образование ЗЧЯ, гидроцефалия. В неврологическом статусе преобладали мозжечковая атаксия, общемозговая симптоматика. Была выполнена радикальная резекция опухоли. Гистологический диагноз: классическая МБ, верифицирована стадия ROMO. Проведена терапия по протоколу HIT-MED 2014: лучевая терапия в объеме краниоспинального облучения (КСО) в суммарной очаговой дозе (СОД) 35,2 Гр с бустом на ЗЧЯ в СОД 55 Гр, 7 курсов поддерживающей терапии. По данным МРТ ЦНС без и с контрастным усилением (КУ) сохранялся полный ответ на лечение.

Пациент находился под динамическим наблюдением в течение 2 лет.

При очередной плановой МРТ головного мозга без и с КУ в правой височной доле выявлено обра-

зование неоднородной структуры с четкими контурами, размерами 33 × 31 × 31 мм, прорастающее основание черепа, пролабирующее орбиту, правую верхнечелюстную пазуху, к основному объему прилежит кистозное образование размерами 36 × 35 × 37 мм. Солидный компонент накапливает контраст. Выполнена операция – микрохирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: морфологическая картина метастаза МБ, классический вариант, WHO Grade 4. Проведено 4 курса противорецидивной терапии CarboVP (96-часовая инфузия) по протоколу HIT-REZ 2005. По данным МРТ зафиксирована стабилизация заболевания. Следующим этапом планировалось проведение лучевой терапии, пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении в неврологическом статусе: выраженная атаксия, общая слабость, двоение в глазах, усталость, нарушение сна, парез лицевого нерва слева.

При пересмотре МРТ ЦНС без и с КУ были выявлены изменения в позвонках практически на всем протяжении позвоночного столба (рисунок 1).

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого

### Рисунок 1

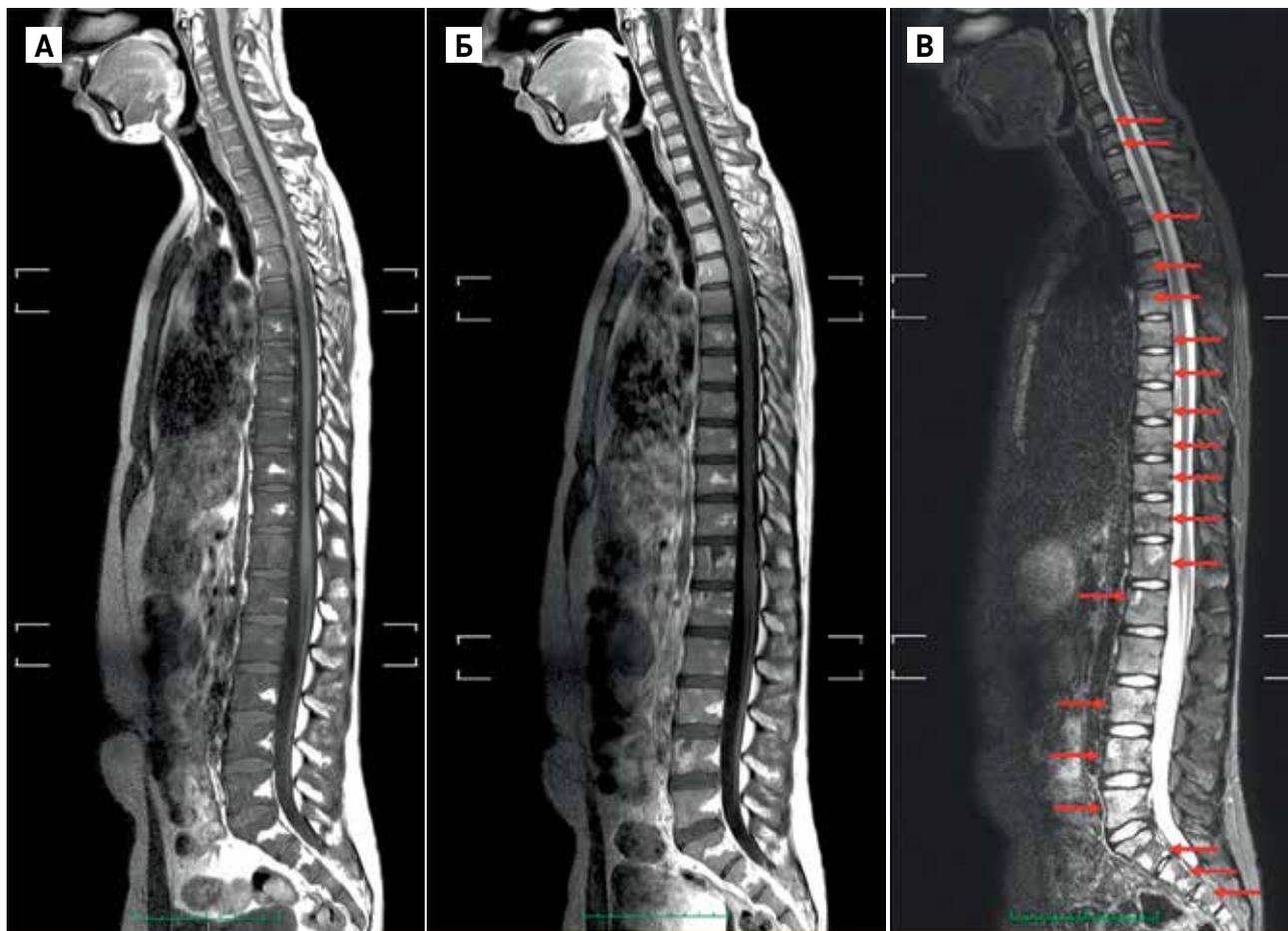
МРТ спинного мозга

А – T1-нативный режим; Б – T1-режим с контрастированием; В – T2-STIR-режим

### Figure 1

Magnetic resonance imaging of the spine

A – native T1 image; Б – T2-STIR image; T2-STIR image



таза с внутривенным КУ было выявлено очаговое поражение печени (рисунки 2).

Морфологическое исследование аспирата костного мозга (костномозговая пункция, 4 точки) выявило наличие опухолевых клеток.

По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга: картина метастаза МБ.

Таким образом, принимая во внимание все результаты обследования, у пациента было подтверждено наличие экстракраниального метастазирования в позвонки, правую подвздошную кость, костный мозг, печень.

Была назначена метронормальная химиотерапия альтернирующими курсами по схеме: циклофосфан 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–21, далее этопозид 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–21.

Терапия проводилась в течение 5 мес, пациент умер от прогрессии заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологическое исследование аспирата костного мозга проводилось при помощи светооптической микроскопии в окрашенных мазках по методу Паппенгейма–Крюкова. Пациенту выполнена костномозговая пункция из 4 точек (ребра подвздошных костей), исследовались все доставленные образцы. В мазках из пунктата №1 опухолевые клетки не найдены, в пунктате №2 встречаются одиночно расположенные опухолевые клетки, в пунктате №3 – единичные агрегаты опухолевых клеток, в пунктате №4 все ростки костномозгового кроветворения редуцированы. Отмечается тотальная инфильтрация опухолевыми клетками. Опухолевые клетки расположены одиночно или в виде комплексов, часто многослойных (рисунки 3А) или в виде розеток (рисунки 3Б). Опухолевые клетки характеризуются

**Рисунок 2**  
Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием

Figure 2  
Computed tomography of the chest, abdomen and lesser pelvis with IV contrast



выраженными признаками атипичности: полиморфизм размеров и формы клеток; высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение; ядра полиморфные, гиперхромные, с неровными контурами ядерной мембраны, нуклеолы отсутствуют, отмечается вакуолизация ядра. Размер и степень базофилии цитоплазмы варьируют (рисунки 3В). Часто встречаются фигуры митозов (рисунки 3Г).

Диагностика метастатического поражения костного мозга сложна, так как в ряде случаев отсутствует тотальное поражение. Наибольшие трудности вызывает поиск при незначительном поражении: единичные опухолевые клетки (рисунки 4А, Б), малоклеточные единичные агрегаты опухолевых клеток при высокой клеточности пунктата (рисунки 4В, Г). Чувствительность обнаружения опухолевых клеток повышается при просмотре большого числа мазков. Необходимо просматривать весь мазок от его начала до «щеточки». Поиск метастазов всегда осуществляется под малым увеличением микроскопа (×100). Затруднения в процессе поиска возникают при наличии в костном мозге очагов лимфопоза (рисунки 5), скоплений клеток макрофагально-гистиоцитарного ряда, которые могут «имитировать» агрегаты опухолевых клеток. Молодые формы мегакариоцитов и мегакариоциты с чертами дисплазии на малом увеличении могут быть приняты за одиночно расположенные опухолевые клетки (рисунки 6). При обнаружении подозрительных клеток или их скоплений препарат просматривают под большим увеличением микроскопа – ×1000.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогноз пациентов с экстракраниальными метастазами МБ остается крайне неблагоприятным. Медиана выживаемости после установления экстракраниального метастазирования составляет 8 мес. Одно-, 2- и 5-летняя общая выживаемость после установления диагноза составляет 41,9%, 31% и 26% соответственно, 1-, 2- и 5-летняя беспродвижная выживаемость – 34,5%, 23,2% и 13,4% соответственно.

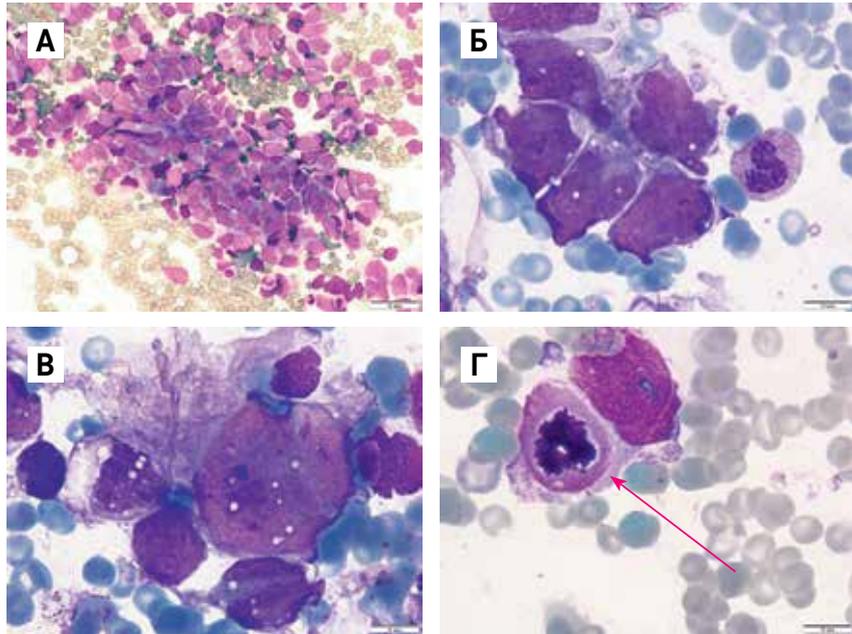
Выделяют следующие прогностически неблагоприятные факторы экстракраниального метастатического поражения МБ: возраст пациента на момент выявления экстракраниального метастазирования младше 16 лет, интервал времени до его развития менее 18 мес, сочетанное поражение ЦНС, экстракраниальное поражение легких или печени [6]. У нашего пациента были отмечены все факторы за исключением интервала времени до развития рецидива заболевания.

**Рисунок 3**

Костный мозг: А – обширный многослойный комплекс опухолевых клеток,  $\times 200$ ; Б – опухолевые клетки, расположенные в виде розетки,  $\times 1000$ ; В – выраженный полиморфизм клеток,  $\times 1000$ ; Г – фигура митоза (указано стрелкой),  $\times 1000$

**Figure 3**

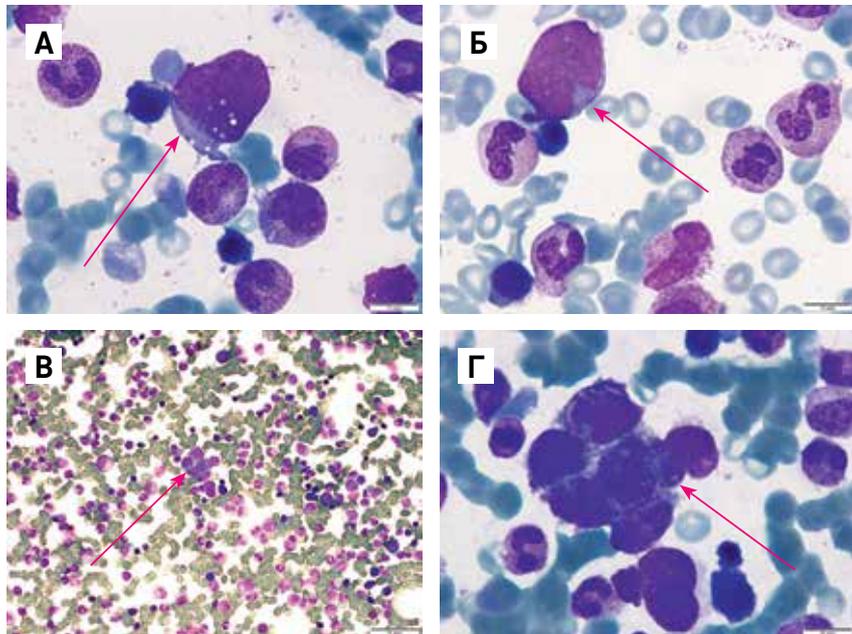
Bone marrow: A – an extensive, multilayered complex of tumor cells,  $\times 200$ ; Б – tumor cells arranged in the form of a rosette,  $\times 1000$ ; В – cells with marked polymorphism,  $\times 1000$ ; Г – mitotic figure,  $\times 1000$

**Рисунок 4**

Костный мозг: А, Б – одиночно расположенные опухолевые клетки (указано стрелками),  $\times 1000$ ; В, Г – агломерат опухолевых клеток на фоне полиморфного костного мозга (указано стрелками),  $\times 200$  (В),  $\times 1000$  (Г)

**Figure 4**

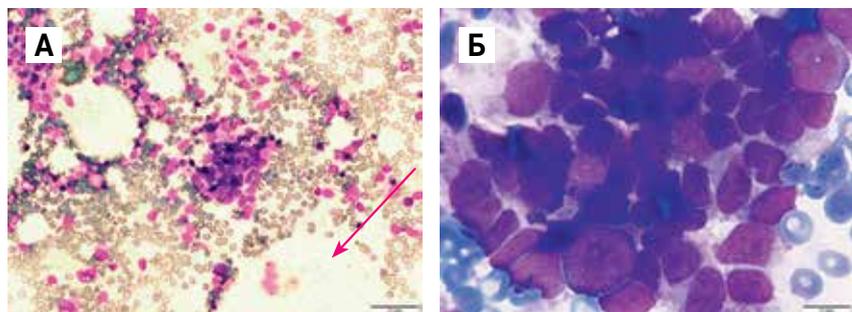
Bone marrow: A, Б – individual tumor cells (arrows),  $\times 1000$ ; В, Г – an agglomerate of tumor cells in a polymorphous bone marrow background,  $\times 200$  (В),  $\times 1000$  (Г)

**Рисунок 5**

Костный мозг. Очаг лимфопоэза,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Figure 5**

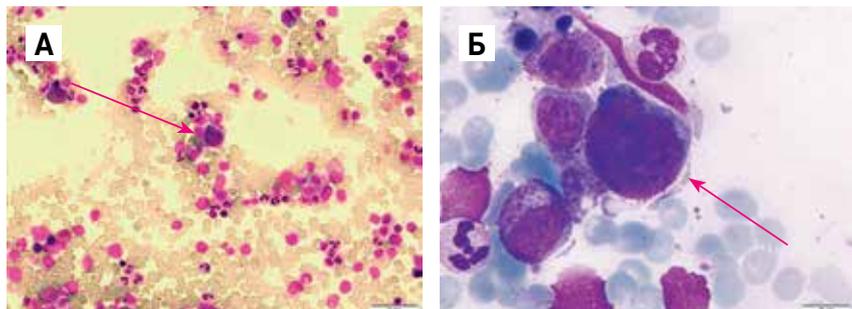
Bone marrow. A site of lymphopoiesis,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Рисунок 6**

Костный мозг. Мегакариоцит с отшнуровкой тромбоцитов,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Figure 6**

Bone marrow. A megakaryocyte with platelet budding,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай показателен с точки зрения скорости визуализации метастазов в костный мозг, что позволяет предоставить ценную диагностическую информацию для определения стадирования заболевания и выработки дальнейшей тактики ведения пациента.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Konyukhova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

**Vilesova I.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

**Artemov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

**Shcherbakov A.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

**Papusha L.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

## Литература / References

1. Menyhárt O., Gyórfy B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39 (1): 211–33. DOI: 10.1007/s10555-020-09854-1
2. Prados M.D. Current Strategies for Management of Medulloblastoma. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 (16): 2622. DOI: 10.3390/diagnostics13162622
3. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
4. Paulino A.C. Extraneural Metastasis in Medulloblastoma. In: Hayat M. (ed.). *Tumors of the Central Nervous System, Volume 8. Tumors of the Central Nervous System*. Springer, Dordrecht; 2012. DOI: 10.1007/978-94-007-4213-0\_7
5. Rickert C.H. Extraneural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol* 2003; 105 (4): 309–27. DOI: 10.1007/s00401-002-0666-x
6. Mazloom A., Zangeneh A.H., Paulino A.C. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (1): 72–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1729