

Карташова О.М., Анненкова И.В., Карташов М.В.

Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург
Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Лучевая диагностика периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли у детей

Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) составляет группу злокачественных опухолей, представленных мелкими, дифференцированными клетками, включая костную саркому Юинга, экстраоссальную саркому Юинга и периферическую нейроэпителиому. Опухоли в области грудной клетки обычно описывают как опухоли Аскина. Мы проанализировали 10 случаев периферической ПНЭО у детей: болезнь исходила из стенки грудной клетки (40%), таза (10%), паравертебральной области (10%), конечностей (10%), шеи (10%), неизвестной локализации (10%). Метастатическое поражение часто присутствует на момент диагностики в легких, костях и костном мозге. Лучевые симптомы неспецифичны. Наиболее результативное исследование – МРТ с DWI.

Ключевые слова: периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО), саркома Юинга, рентгеновское исследование, КТ, МРТ.

Контактная информация: E-mail: o.kartashova@mail.ru

© Коллектив авторов, 2010

Несмотря на выдающиеся успехи лучевой диагностики, приходится констатировать тот факт, что за последнее десятилетие мы не смогли достигнуть ранней выявляемости некоторых онкологических заболеваний. Именно к таким процессам относится и примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО, PNET). В нашей стране, к сожалению, очень мало литературы по этой тематике. Возможно, это связано с тем, что данная опухоль до сих пор диагностируется как сарко-

ма Юинга, поскольку при обычном микроскопическом исследовании неотличима от таковой. Примитивная нейроэктодермальная опухоль – собирательный термин, который включает ряд нозологических форм: опухоль Аскина, эстеziонейробластому и саму периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль [1, 2]. Дифференциальный диагноз возможен только при электронной микроскопии и иммуногистохимическом исследовании [3, 4].

O.M. KARTASHOVA, I.V. ANNENKOVA, M.V. KARTASHOV

Radiological diagnosis of peripheral primitive neuroectodermal tumor in children

A peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET) is a member of the family of malignant round cell neoplasms comprising small, differentiated neuroectodermal cells closely related to Ewing's sarcoma of bone, extraskeletal Ewing's sarcoma, and peripheral neuroepithelioma. Such tumors arising in the thoracopulmonary region are commonly referred to as Askin tumors. We analyzed 10 cases of peripheral PNET in children. The disease originated from the chest wall (40%), pelvis (10%), paraspinal region (20%), extremities (10%), neck (10%), and unknown sites (10%). Metastatic disease is frequently present at the time of diagnosis with lung, bone, and bone marrow invasion. The radiological findings are non-specific. The most useful examination is MRI with DWI.

Key words: peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET), Ewing's sarcoma, X-ray, CT, MRI.

По данным *Jurgens H., Bier V., Harms D.* (1988), ПНЭО составляет 3–9% всех опухолей мягких тканей у детей и 19% всех мягкотканых сарком [5, 6]. Невозможно переоценить значимость раннего обнаружения данной опухоли, если учесть, что, по данным тех же авторов, 14–50% пациентов к моменту установления диагноза уже имеют макрометастазы. Это отчасти объясняет то, что средняя продолжительность жизни после установления диагноза колеблется от 6 мес до 3 лет [3].

Цель исследования: сокращение сроков обнаружения опухоли за счет выявления особенностей лучевой симптоматики и оптимизации алгоритма обследования пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы данные лучевой диагностики ПНЭО у 10 пациентов, что составило, по нашим данным, 1,2% всей онкопатологии, выявленной на базе нашего лечебного учреждения за период с 2005-го по 2009 год. Соотношение полов: М:Д=3:5. Возраст пациентов – от 1 года до 16 лет; средний возраст – 13,5 года.

Всем пациентам выполнены рентгенограммы органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и мягких тканей в зоне локализации первичной опухоли и метастазов, а также спиральная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и зоны первичного поражения с контрастированием. Данный набор исследований мы считаем обязательным и проводим всем пациентам как на этапе первичной диагностики, так и при динамическом контроле в процессе лечения.

Ультразвуковые исследования выполнены нами на аппаратах верификационного класса, оснащенных возможностью цветного доплеровского картирования и энергетическим доплером с применением мультислотных конвексных и линейных датчиков частотой соответственно 3,5–7 и 5–10 МГц (*Logiq-9, GE; Tehnos, Esaote*).

Компьютерную томографию выполняли на односрезовом спиральном томографе (*Somatom Emotion, Siemens*), оснащенном автоматическим шприцем-инъектором. Протоколы компьютерной томографии и болюсного контрастирования подбирали индивидуально с учетом возрастных особенностей пациента. Толщина слоя при сканировании составляла 5–8 мм с последующей реконструкцией томографического среза толщиной 3–5 мм. Введение контрастного вещества по возможности проводили болюсно со скоростью 1–3 мл/с в зависимости от возраста и зоны интереса из расчета 2 мл/кг (Омнипак-240, Визипак-320).

Четырем пациентам выполнено МРТ на аппарате *Achiva (Philips) 1,5T*. При МР-томографии использовали гибкие катушки для тела и грудной клетки, а также спинальные катушки с технологией параллельного сбора данных. Толщина среза варьировала от 3 до 5 мм. В протокол сканирования обязательно входили мультипланарные T1- и T2-взвешенные последовательности с подавлением сигнала от жира, а также протонно и диффузионно взвешенные последовательности (DWI). Диффузионно взвешенные исследования проводили с *b*-фактором 500 и 1000 с/мм². Внутривенное контрастирование выполняли из расчета 0,2 мл/кг (Омнискан). Четырем пациентам проводили статическую скintiграфию скелета с ^{99m}Tc-пирфотех первично и в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичная локализация выявленных нами изменений была представлена в различных зонах: стенка грудной клетки – 4 (40%), таз – 1 (10%), конечности – 1 (10%), мягкие ткани шеи – 1 (10%), паравертебрально – 2 (20%), первично диссеминированная – 1 (10%).

Смертность до 6 мес от первых клинических проявлений – 4 ребенка; до 3 лет – двое детей; 4 ребенка живы. Таким образом, смертность детей до трех лет составила 60%. Наши данные в целом коррелируют с данными доступной нам литературы [7, 8].

Наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные случаи заболевания были связаны с большими размерами опухоли (>5 см), наличием отдаленных метастазов и невозможностью радикального удаления опухоли.

Характерный пример течения рассматриваемого нами заболевания – история болезни ребенка К., 3 лет, у которого в январе 2006 года появилось образование мягких тканей правого бедра, сопровождающееся повышением температуры тела до субфебрильных цифр. На рентгенограмме органов грудной клетки (*фото 1*) выявлены очаговые изменения в легких, расцененные как пневмония. Назначена антибиотикотерапия по месту жительства, без эффекта. Проведена пункция образования бедра, гистологическое заключение – фиброма. В связи с нарастающей одышкой и некупируемой лихорадкой в феврале 2006 года ребенок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации детского онкологического центра ОДКБ №1. Больному было выполнено УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, плевральных полостей, мягких тканей правого бедра, а также КТ вышеперечисленных локализаций (*фото 2, а–г*). При обследовании было установлено наличие неоднородного солидного образования пра-

вого бедра с неоднородным накоплением контрастного вещества, четкими не на всем протяжении контурами, содержащего полиморфные кальцинаты и вызывающего неравномерное неоднородное утолщение и уплотнение надкостницы подлежащей кости. Выявлено распространение опухоли в полость таза, а также наличие множественных очагов в легких, средостении и забрюшинном пространстве. После повторной толстоигольной биопсии образования больному установлен диагноз: PNET мягких тканей правого бедра, IV стадия, множественные метастазы в легкие, медиастинальные, забрюшинные лимфоузлы. По жизненным показаниям ребенку начата интенсивная химиотерапия по протоколу CWS-96 (ветвь высокого риска). После проведенного блока отмечена положительная динамика в виде уменьшения первичной опухоли, но состояние больного несколько ухудшилось за счет распада метастазов и при-

соединения эпизодов легочного и желудочного кровотечения. Через 2 недели от момента поступления пациент скончался от острой сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких. Данное наблюдение демонстрирует высокий потенциал злокачественности опухоли, а также то, что при неправильной интерпретации данных лучевого исследования (снимка легких при выявлении заболевания) сроки диагностики увеличились, что явилось причиной прогрессирования болезни.

Не менее интересна история болезни девочки Л., 13 лет, которая в январе 2008 года перенесла ОРВИ, после этого в течение месяца у нее появилась одышка, девочка похудела на 3 кг, по поводу чего и была госпитализирована по месту жительства, где выполнена обзорная рентгенография грудной клетки. На обзорном снимке грудной клетки выявлено интенсивное затемнение правого гемиторакса со смещением средостения влево, расширение межреберных промежутков справа. Для уточнения диагноза девочка была переведена в детский онкологический центр г. Екатеринбурга.

При поступлении: состояние ребенка тяжелое за счет астении, одышки. Грудная клетка асимметрична за счет выбухания ребер и увеличения мягких тканей правой половины, при аускультации дыхание справа не проводится. Общий анализ крови: лейкоциты – 10×10^9 /л; гемоглобин – 116 г/л; эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 395×10^9 /л; СОЭ – 40 мм/ч, сегментоядерные нейтрофилы – 56,8%; лимфоциты – 27,3%; моноциты – 13,6%; эозинофилы – 1,8%. Биохимический анализ крови: белок – 86 г/л; альбумин – 40,4%; билирубин – 4 мкмоль/л; АЛТ – 13 МЕ/л; АСТ – 39 МЕ/л; мочевины – 3,4 ммоль/л. NSE – 187,4 мкмоль/сут; ВМК в суточной моче – 19 мкмоль/сут.

Компьютерная томография органов грудной клетки (фото 3, 4, а-в) и брюшной полости демонстрирует наличие неоднородного солидного образо-

Фото 1. Больной К., 3 года. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции, выполнена вертикально. Множественные метастазы ПНЭО в легкие и медиастинальные лимфоузлы



Фото 2. Больной К., 3 года. КТ-граммы на уровне метадиафизов бедер до (а) и после (б) внутривенного контрастирования. КТ-грамма брюшной полости с контрастированием кишечника (в). КТ-грамма грудной клетки (г). ПНЭО мягких тканей правого бедра с метастазами в забрюшинные, медиастинальные лимфоузлы и легкие.

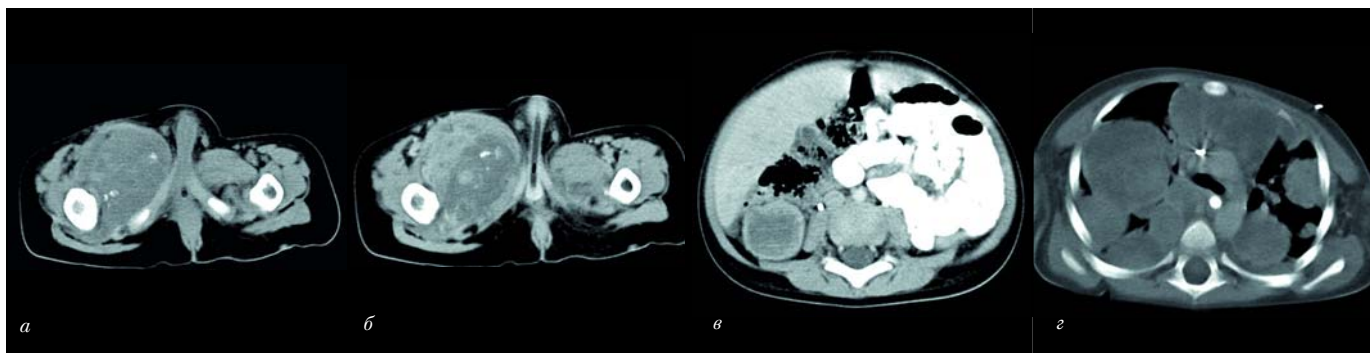


Фото 3. Больная Л., 13 лет. Томограмма грудной клетки в прямой проекции. ПНЭО VI ребра справа, правосторонний гидроторакс



вания на уровне IV ребра справа, реберная пластинка разрушена, деформирована, с массивной периостальной реакцией. Из ребра исходит массивное солидное образование, которое субтотально выполняет правый гемиторакс, неоднородно накапливает контрастное вещество. Средняя плотность его составляет 40 НУ с отдельными участками до 17 НУ. Размеры образования 122x154x135 мм. В правой плевральной полости выявлен плевральный выпот. В брюшной полости определяются увеличенные лимфоузлы до 15 мм. На УЗИ (фото 5) опухоль представлена гипоэхогенной неоднородной структурой с неровным, четким не на всем протяжении контуром, выражена периостальная реакция подлежащего ребра, контур кортикальной пластинки неровный. Сцинтиграфия скелета демонстрирует очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в правом плечевом суставе, в костях таза, правой половине грудной клетки, с асимметрией накопления 70%.

В пунктате костного мозга бласты представлены в 1,2%, атипичных клеток не обнаружено. Проведены иммунофенотипирование клеток костного мозга, молекулярная генетика, иммуногистохимия. Уста-

Фото 4. Больная Л., 13 лет. КТ-граммы грудной клетки до (а) и после (б) внутривенного контрастирования, реконструкция во фронтальной плоскости (в). ПНЭО VI ребра справа, правосторонний гидроторакс

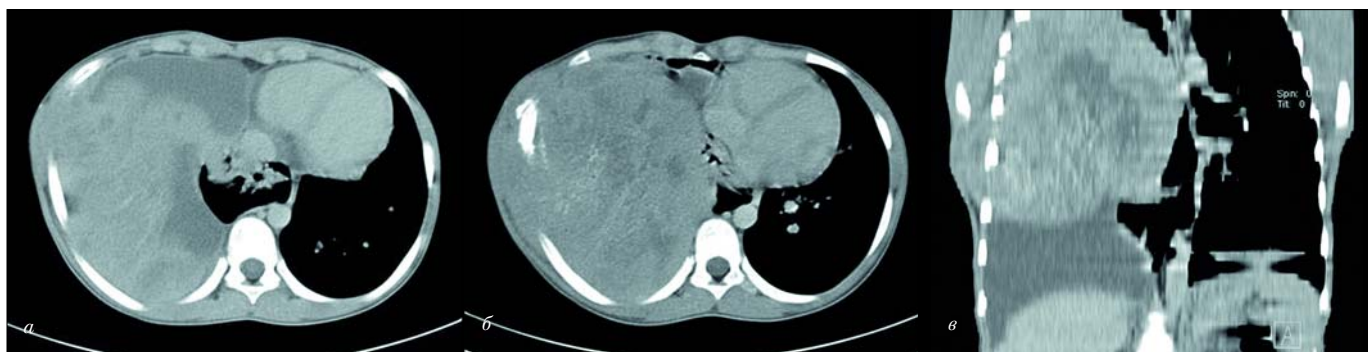


Фото 5. Больная Л., 13 лет. Эхограмма грудной полости (поперечное сканирование субскапулярно на уровне VI ребра справа). ПНЭО VI ребра справа

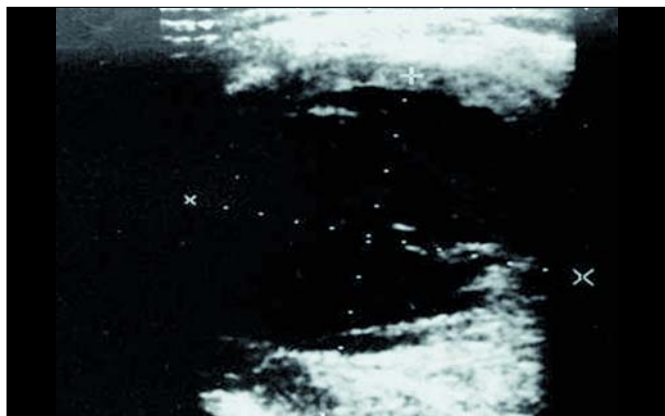
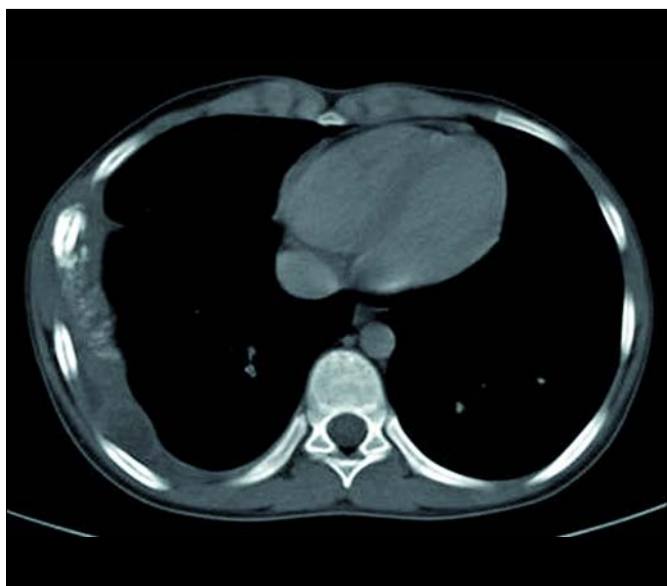


Фото 6. Больная Л., 13 лет. КТ-грамма грудной клетки через 2 месяца после начала ПХТ. ПНЭО VI ребра справа, динамика положительная



Фото 7. Больная Л., 13 лет. КТ-грамма грудной клетки через 4 месяца после начала ПХТ. ПНЭО VI ребра справа, динамика положительная



новлен диагноз: периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль VI ребра справа, IV стадия, метастазы в кости.

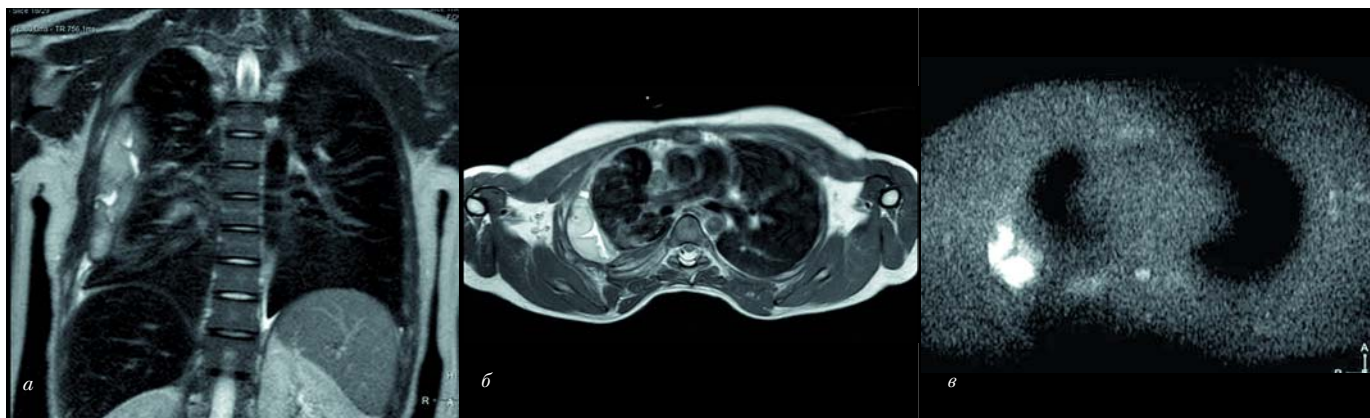
Проведено три блока лечения по протоколу EURO-EWING 99. Через 2 мес после начала химиотерапии проведена КТ грудной клетки (фото 6), где определяется солидное образование неправильной формы неоднородной структуры за счет массивного обызвествления и полостей распада с прорастанием на передне-латеральную поверхность грудной клетки, размеры образования составили 126x115x107 мм. Визуализируются утолщение, деструктивные изменения заднебоковых отделов VI ребра справа. После внутривенного контрастирования опухоль неравномерно повышает свою плотность. Parietalная плевра справа на уровне образования утолщена. В динамике (через 4 мес после первичного исследования) размеры опухоли сократились до 90x57x30 мм (фото 7).

Проведено оперативное лечение: боковая торакотомия справа, резекция V–VI ребер, удаление опухоли. Во время операции обнаружен мягкотканый компо-

Фото 8. Больная Л., 13 лет. Рентгенограмма грудной клетки в прямой (а) и боковой (б) проекциях, выполнена вертикально, а также КТ-грамма грудной клетки (в) через 2 месяца после оперативного лечения. Послеоперационные изменения правого гемиторакса, ограниченный фиброторакс



Фото 9. Больная Л., 13 лет. Протонно-взвешенная МР-томограмма грудной клетки во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях, DWI в аксиальной плоскости (в) через 2 месяца после оперативного лечения. ПНЭО VI ребра справа, продолженный рост остаточной опухоли



нент саркоматозного характера, идущий по VI межреберному промежутку, муфтообразно охватывая V–VI ребра справа от хрящевой части до позвоночника.

На контрольной рентгенографии и КТ грудной клетки (фото 8, а–в) через 2 мес с момента операции выявлены послеоперационные изменения правого гемиторакса, отграниченный фиброторакс. Поскольку исследование не позволяло достоверно исключить наличие остаточной опухоли, принято решение о выполнении МРТ с DWI (рис. 9, а–в). Магнитно-резонансная томография демонстрирует наличие в зоне послеоперационных изменений паракостальных солидных масс, сигнал от которых гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях до и после подавления сигнала от жира, а также сигнал средней интенсивности на T1-взвешенных изображениях с умеренным его усилением после контрастирования. При DWI получен отчетливый гиперинтенсивный сигнал, что позволило констатировать наличие активной опухолевой ткани. Проведена повторная операция с удалением остаточной опухоли. Пациентка находится на противорецидивном лечении, повторного роста опухоли не обнаружено.

При сравнении данных, полученных при лучевом обследовании различных пациентов, нам представляется, что описанные случаи можно считать типичными, это соответствует данным литературных источников [8–11].

Выводы

Клинико-лабораторная диагностика ПНЭО сложна, так как не предоставляет врачу достоверных патогномоничных данных. Вероятно, причина этого – поздняя диагностика. Лучевые методы играют большую роль в выявлении опухоли и ее метастазов. Как по данным литературы, так и по нашим данным, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль чаще исходит из стенок грудной клетки, поэтому протокол лучевого обследования должен начинаться с рентгенографии грудной клетки. По лучевой семиотике ПНЭО неотличима от саркомы Юинга и опухоли Аскина, для диагностики требуется иммуногистохимическое исследование препарата. Косвенный дифференциально-диагностический критерий – преобладание мягкотканой опухоли над костными проявлениями. УЗИ может и должно применяться с целью скрининга и динамического контроля в процессе лечения. Для уточнения протяженности изменений, точного стадирования опухоли и оценки динамики опухоли после проводимого лечения необходимы расширенные КТ- и МРТ-исследования с контрастированием (грудная клетка, брюшная

полость и таз, область первичного поражения), а также скинтиграфия скелета.

Приведенные выводы в целом подтверждают данные литературы [12], но мы считаем, что для выявления остаточной опухоли показано МРТ с применением DWI. Выявление продолженного опухолевого роста на фоне послеоперационных изменений – зачастую достаточно сложная задача, а МРТ в режиме DWI позволяет дифференцировать живую опухолевую ткань по характерному гиперинтенсивному сигналу, что подтвердилось при гистологическом исследовании послеоперационного макропрепарата.

Литература

1. Ватакмадзе Л.А., Черемисов В.В. Неорганные забрюшинные опухоли: современное состояние проблемы // Росс. онколог. журнал, 2008; №2, 25–28.
2. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза саркомы мягких тканей // Вопросы онкологии, 2005, 46, №3, 47–52.
3. Schulman H., Newman-Heinman N., Kurtzbar E., et al. Thoracoabdominal peripheral primitive neuroectodermal tumors in childhood: radiological features. Eur Radiol 2000; 10: 1649–52.
4. De Alava B.E., Gerald W.L. Molecular Biology of the Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor Family. J Clinical Oncology 2000; 18: 204–8.
5. Jurgens H., Bier V., Harms D. Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. Cancer 1988; 61: 349–57.
6. Brisse H., Orbach D., Klijanienko J., et al. Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. Eur Radiol 2006; 16: 1147–64.
7. Kushner B. H., Hajdu S.I., Gulati S.C. Extracranial peripheral neuroectodermal tumors: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer. 1991; 67: 1825–9.
8. Paik S.H., Park J.S., Koh E.S., et al. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor: CT and skeletal scintigraphic image features with pathologic correlation. Eur Radiol 2006; 16: 2128–31.
9. Vilanova J.C., Woerthler K., Norvaez J.A., et al. Soft-tissue tumors update: MR imaging features according to the WHO classification. Eur Radiol. 2007; 17: 125–38.
10. Winer-Muram H.N., Kauffman W.M., Gronemyer S.A., et al. Primitive neuroectodermal tumors of chest wall (Askin tumors): CT and MR findings. Am J Roentgenol 1993; 161: 265.
11. Wyttenbach R., Vock P., Tschappeler H. Cross-sectional imaging with CT and/or MRI of pediatric chest tumors. Eur Radiol 1998; 8: 1040–6.
12. Harvey E.L. Teo, Wilfred C.G. Peh. The role of imaging in the staging and treatment planning of primary malignant bone tumors in children. Eur Radiol. 2004; 14: 465–75.