

Экстраневральное метастазирование глиомы головного мозга: описание случая у ребенка и обзор литературы

О. С. Регентова^{1✉}, Р. А. Пархоменко^{1,2}, О. И. Щербенко¹, Ф. Ф. Антоненко¹, Н. И. Зелинская¹, Н. Сидибее¹, П. В. Полушкин¹, А. И. Шевцов¹, М. А. Ближниченко¹, В. А. Деянова¹, В. А. Солодкий¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

✉ olgagraudensh@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Глиомы высокой степени злокачественности среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) составляют до 25 % у взрослых и 8–15 % у детей. Примерно половина из них в детском возрасте имеет срединную локализацию и обозначается термином «диффузные срединные глиомы» (ДСГ). При срединных глиомах у детей, локализованных в области моста, в 78 % случаев отмечается гетерозиготная соматическая мутация H3K27M. Прогноз H3K27M-мутантной ДСГ весьма неблагоприятный: 2-летняя общая выживаемость менее 10 %. Один из путей прогрессирования глиом, ведущий к гибели больного – это распространение опухоли в виде метастазов. Злокачественные глиомы метастазируют, главным образом, в различные структуры ЦНС (по данным аутопсий – примерно у 20 % пациентов с глиобластомами); вероятность возникновения их метастазов в других органах (так называемых, экстраневральных метастазов), по некоторым оценкам, весьма мала – не более 2 %. В нашей практике, насчитывающей 1700 детей со злокачественными глиомами, включая 830 пациентов с ДСГ (пролеченных за период с 1993 г.), нам встретился лишь один больной с экстраневральными метастазами. В настоящей статье мы описываем этот случай: ребенок умер от прогрессирования экстраневральных метастазов ДСГ, несмотря на то что при химиолучевом лечении удалось достичь ее стабилизации в ЦНС. У этого больного с исходным поражением моста головного мозга и мозжечка имело место массивное метастазирование в лимфатические узлы: надключичные, медиастинальные, забрюшинные, паховые, а также в обе плевральные полости, которое произошло примерно через год после лечения прогрессирования, проявлявшегося в виде продолженного роста первичной опухоли и ее диссеминации в ЦНС. В статье приводятся данные литературы о частоте, клинических проявлениях и возможных подходах к лечению при экстраневральном метастазировании глиом головного мозга. Чаще всего наблюдается экстраневральное метастазирование этих опухолей в кости, лимфатическую систему, легкие, органы брюшной полости, мягкие ткани. Эффективного лечения при возникновении экстраневральных метастазов глиом не разработано, что делает актуальным решение этой проблемы путем многоцентровых исследований.

Ключевые слова: злокачественная глиома, головной мозг, экстраневральные метастазы, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Регентова О. С., Пархоменко Р. А., Щербенко О. И., Антоненко Ф. Ф., Зелинская Н. И., Сидибее Н., Полушкин П. В., Шевцов А. И., Ближниченко М. А., Деянова В. А., Солодкий В. А. Экстраневральное метастазирование диффузной срединной глиомы головного мозга у ребенка: описание случая и обзор литературы. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(3): 111-120. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-10>, <https://elibrary.ru/pfvhlb>

Для корреспонденции: Регентова Ольга Сергеевна – к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: olgagraudensh@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>. SPIN: 9657-0598, AuthorID: 1011228

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 09.12.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 24.07.2024; одобрена после рецензирования 15.08.2024; принята к публикации 25.08.2024

© Регентова О. С., Пархоменко Р. А., Щербенко О. И., Антоненко Ф. Ф., Зелинская Н. И., Сидибее Н., Полушкин П. В., Шевцов А. И., Ближниченко М. А., Деянова В. А., Солодкий В. А., 2024

Extraneural metastases of a cerebral glioma in a child: case report with literature review

O. S. Regentova^{1✉}, R. A. Parkhomenko^{1,2}, O. I. Shcherbenko¹, F. F. Antonenko¹, N. I. Zelinskaya¹, N. Sidibe¹, P. V. Polushkin¹, A. I. Shevtsov¹, M. A. Bliznichenko¹, V. A. Deyanova¹, V. A. Solodkiy¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russian Federation

² RUDN University, Moscow, Russian Federation

✉ olgagraudensh@mail.ru

ABSTRACT

Malignant gliomas make up 25 % of the central nervous system (CNS) tumors in adults and 8–15 % in children. About half of such gliomas have a median localization and are designated by the term "diffuse midline gliomas" (DMG). DMG in children are typically localized in the area of the pons; in 78 % of such cases a heterozygous somatic mutation H3K27M is present. The prognosis of H3K27M-mutant DSG is very unfavorable, with 2-year overall survival rate being less than 10 %. One of the ways of progression of gliomas leading to the death of patients is the spread of the tumor in the form of metastases. Malignant gliomas metastasize mainly into various structures of the CNS (according to autopsies – in about 20 % of patients with glioblastomas), the probability of their metastases to other organs (so-called extraneural metastases), according to some evaluations, is quite rare and doesn't exceed 2 %. In our practice since 1993, which counts 1700 children with malignant gliomas, including 830 patients with DMG, we've observed only one patient with extraneural metastases. The article describes this case of a child who died of the progression of the DMG's extraneural metastases, despite the fact that chemoradiotherapy had achieved its stabilization in the CNS. This patient with the initial lesion of the pons and cerebellum had massive metastasis to the lymph nodes: supraclavicular, mediastinal, retroperitoneal and inguinal ones, as well as to both pleural cavities, which occurred about one year after treatment of the progression, which had manifested in the form of continued growth of the primary tumor and its dissemination in the central nervous system. The article provides literature data on the frequency, clinical manifestations and possible treatment approaches for extraneural metastasis of brain gliomas. Extraneural metastases of those tumors occur most often to the bones, lymphatic system, lungs, abdominal organs, soft tissues. The effective treatment for extraneural metastases of gliomas has not been developed yet, which makes it urgent to solve this problem through multicenter studies.

Keywords: malignant glioma, brain, extraneural metastases, radiotherapy, chemotherapy

For citation: Regentova O. S., Parkhomenko R. A., Shcherbenko O. I., Antonenko F. F., Zelinskaya N. I., Sidibe N., Polushkin P. V., Shevtsov A. I., Bliznichenko M. A., Deyanova V. A., Solodkiy V. A. Extraneural metastases of a cerebral glioma in a child: case report with literature review. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(3): 111-120. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-10>, <https://elibrary.ru/pfvhlb>

For correspondence: Olga S. Regentova – Cand. Sci. (Med.), MD, head of Pediatric Radiation Oncology Department with beds for oncology patients, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russian Federation
Address: 86 Profsoyuznaya Street, Moscow 117997, Russian Federation
E-mail: olgagraudensh@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>
SPIN: 9657-0598, AuthorID: 1011228

Compliance with ethical standards: this research has been carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (extract from the protocol of the meeting No. 2 dated 09.12.2022). Informed consent has been received from all the participants of the study.

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 24.07.2024; approved after reviewing 15.08.2024; accepted for publication 25.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы представляют собой одну из наиболее сложных и агрессивных форм нейроонкологических заболеваний. Глиомы высокой степени злокачественности среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) составляют до 25 % у взрослых и 8–15 % у детей. Примерно половина из них в детском возрасте имеет срединную локализацию и обозначается термином «диффузные срединные глиомы» (ДСГ). При срединных глиомах у детей, локализующихся в области моста, в 78 % случаев отмечается гетерозиготная соматическая мутация H3K27M. Прогноз H3K27M-мутантной ДСГ весьма неблагоприятный: 2-летняя общая выживаемость менее 10 % [1–5].

Один из путей прогрессирования глиом, ведущий к гибели больного – это распространение опухоли в виде метастазов. Злокачественные глиомы метастазируют, главным образом, в различные структуры ЦНС (по данным аутопсий – примерно у 20 % пациентов с глиобластомами), вероятность возникновения их метастазов в других органах (так называемых экстраневральных метастазов), по некоторым оценкам, весьма мала – не более 2 % [6, 7]. Экстраневральное метастазирование, хотя и является редким феноменом при диффузных срединных глиомах, имеет критическое значение в контексте прогноза и дальнейшей тактики ведения пациентов, поскольку может существенно ухудшить качество жизни и снизить выживаемость. Представленный клинический случай подчеркивает необходимость многогранного подхода к диагностике и лечению данной патологии, а также актуализирует вопросы о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе экстраневрального распространения опухоли. Обзор имеющейся литературы отражает текущие тенденции в исследовании данной области. При составлении обзора мы использовали ресурсы баз данных Scopus, MEDLINE, Web of Science.

Цель исследования: дать описание случая экстраневрального метастазирования злокачественной глиомы у ребенка и сопоставить его с данными литературы, что позволит наметить направления дальнейших исследований данной проблемы.

Описание случая

У мальчика Н. в 2021 г., в возрасте около 3,5 лет, стала отмечаться косолапость, ходьба на широкой базе. Консультирован ортопедом. Был поставлен

диагноз: плоско-вальгусная деформация стоп. В течение последующего месяца отмечалось ухудшение походки в виде нарастания шаткости, стал прихрамывать на левую ногу, начал спотыкаться, ухудшилась моторика левой руки.

Из анамнеза жизни: ребенок от беременности с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), протекавшей без патологии. Роды срочные в 38 недель. Наблюдался у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС, миотонического синдрома. До настоящего заболевания перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), правосторонний гнойный отит.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга 03.08.2021 г.: в области варолиева моста (преимущественно в его левой половине) с распространением на левые ножку и гемисферу мозжечка визуализирована обширная зона диффузного изменения сигнала, гиперинтенсивного на T2, FLAIR, изо-гипоинтенсивного на T1, с линейным ограничением диффузии по периферии, без контрастного усиления, с наличием в гемисфере мозжечка участков кистозной трансформации. Мост мозга, ножка и гемисфера мозжечка увеличены в объеме, со сдавлением и смещением IV желудочка латерально вправо, смещением левой миндалины мозжечка каудальнее уровня большого затылочного отверстия, смещением продолговатого мозга вентрально; по передней поверхности моста – экзофитный компонент с компрессией препонтиной цистерны, обрастанием основной артерии. Заключение: картина диффузного поражения ствола мозга, левой гемисферы мозжечка, что может соответствовать диффузно растущей глиальной опухоли (фибрилярная астроцитома? анапластическая астроцитома?), с признаками масс-эффекта, нисходящего аксиального вклинения, окклюзионной внутренней гидроцефалии.

Неврологический статус 04.08.2021 г.: рвота однократно, менингеальные симптомы отрицательные, зрачки, глазные щели симметричны, не наблюдается нарушения объема движения и положения глазных яблок, отклонения головы и языка, нарушения фонации и глотания; горизонтальный мелкоразмашистый нистагм при взгляде в стороны; сухожильные рефлексy D < S, слева ахиллов рефлекс с клонусом; поверхностная и глубокая мышечная чувствительность сохранены; походка атактическая, с широкой базой опоры; выполнение

пальценосовой пробы с выраженной интенцией; в позе Ромберга неустойчив, падает.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек 04.08.2021 г.: патологических признаков не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки (в задней прямой проекции, лежа) 04.08.2021 г.: снижение пневматизации с усилением легочного рисунка в проекции медиобазальных отделов обоих легочных полей. Заключение: гипостатические изменения в легких.

С 04.08.2021 г. начал получать противоотечную терапию (дексаметазон). На фоне проводимого лечения общемозговая симптоматика регрессировала, сохранялись статико-координационные нарушения. МРТ головного и спинного мозга (нативная и с контрастным усилением) 12.08.2021 г.: дополнительно к данным МРТ от 03.08.2021 г. – признаков метастазирования по структурам ЦНС не выявлено.

От предложенных нейрохирургом стереотаксической биопсии или парциального удаления опухоли мама отказалась. Консультирован радиотерапевтом: учитывая данные анамнеза, признаки при МРТ, возраст пациента, нерезектабельный характер опухоли, показано проведение конформной лучевой терапии. Выполнено оперативное вмешательство в объеме установки вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ) 06.09.2021 г. С 08.09.2021 по 18.10.2021 гг. получил курс лучевой терапии на зону исходного поражения в режиме гиперфракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 1 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями 4 ч, 5 дней в неделю), суммарная очаговая доза (СОД) 54 Гр. С ноября 2021 г. находился на динамическом наблюдении. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) головного мозга 29.11.2021 г.: ПЭТ-картина в совокупности с результатами МРТ соответствует представлению о диффузной глиоме ствола мозга и левого полушария мозжечка с низким захватом аминокислоты (без ПЭТ-признаков анаплазии). В конце апреля 2022 г. после ОРВИ – двусторонний гнойный отит, синус-тромбоз.

30.05.2022 г. МРТ ЦНС (нативное и с контрастным усилением): картина разнонаправленной динамики: стабилизация роста опухоли ствола головного мозга и левой гемисферы мозжечка, отрицательной динамики в виде метастатического поражения по ходу желудочковой системы и спинного мозга.

17.06.2022 г. выполнена операция – ревизия ВПШ. 24.06.2022 г. – стереотаксическая биопсия опухоли бокового желудочка. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование от 24.06.2022 г.: клетки опухоли экспрессируют GFAP, OLIG2, виментин, фокально S100. Наблюдается реакция с анти-NF в многочисленных аксонах, что свидетельствует о диффузном типе роста опухоли. Единичные клетки слабо позитивны с анти-p53. Экспрессия CD34 только в эндотелии сосудов. Пролиферативный индекс Ki-67 достигает 60–70 %, фокально выше.

С 08.07.2022 по 16.08.2022 гг. проведена лучевая терапия в объеме краниоспинального облучения, РОД 1,6 Гр, СОД 35,2 Гр. С 08.08.2022 по 10.08.2022 гг. на весь объем спинного мозга СОД доведена до 40,0 Гр, параллельно с 08.08.2022 по 16.08.2022 гг. выполнен буст на область желудочков мозга, РОД 1,8 Гр, до СОД 46 Гр. На фоне курса облучения получал монокимиотерапию темозоломидом 75 мг/м² ежедневно.

Молекулярное исследование по программе One Foundation выявило амплификации: PDGFRA, MDM4, PIK3C2B, а также ATM – R3008C. С учетом выявленной амплификации PDGFRA, больному предложили терапию иматинибом, которая не была проведена по организационным причинам. По данным контрольных МРТ отмечалась положительная динамика очагов опухоли в ЦНС, с дальнейшей стабилизацией. С сентября 2022 г. по июнь 2023 г. проведено 8 курсов монокимиотерапии темозоломидом. После этого лечение было прервано в связи с развитием ОРВИ.

С середины июля 2023 г. мать стала замечать, что ребенок прихрамывает на левую ногу. По данным КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза (нативной и с контрастным усилением), определялись конгломераты лимфоузлов надключичной, подключичной области справа, передней грудной стенки, парааортальной группы на инфраренальном уровне с распространением в паховый канал слева; массивный правосторонний плевральный выпот; левосторонний плевральный выпот; пиелокаликоектазия слева, снижение функции левой почки. С учетом полученных данных заподозрено наличие системного заболевания – лимфомы. При МРТ ЦНС отмечалась стабилизация размеров опухолевых очагов по сравнению с предыдущими исследованиями.

В августе 2023 г. ребенку выполнены плевральная пункция, а также пункционная биопсия костного мозга с его морфологическим исследованием и иммунофенотипированием: данных за системное

заболевание крови не получено. В плевральной жидкости выявлена опухолевая популяция клеток, которые, по данным иммунофенотипирования, не экспрессировали маркеры, специфические для лимфопролиферативных заболеваний. 21.08.2023 г. выполнена биопсия пахового лимфоузла, его гистологическое исследование от 01.09.2023 г. выявило признаки злокачественной опухоли с глиальным фенотипом. Заключение: нельзя исключать экстраневральное метастазирование первичной опухоли ЦНС. Протокол иммуногистохимического исследования от 01.09.2023 г. ткани пахового лимфатического узла: неопластические клетки диффузно экспрессируют OLIG2, H2K27me3, CD56, SOX-10, INI1. Субтотальная экспрессия NKX2.2, GFAP, vimentin. Слабая фокальная экспрессия NSE, FLI1, S100, cyclin D1. Клетки опухоли негативны в реакциях с антителами к раnCK, EMA, TLE1, WT1, SMA, mean-A, BCOR, ERG, synapophysin, myogenin, p53, chromogranin A, TdT, desmin, CD20, CD3, CD99, MSA. Протокол молекулярно-генетического исследования от 01.09.2023 г.: при исследовании методом FISH не обнаружено: амплификации гена N-MYC, делеции гена SRD (1p36), делеции гена KMT2A (MLL), перестроек гена FOXR2, транслокации гена EWSR1.

Было предложено паллиативное облучение опухолевых конгломератов в зонах экстраневрального метастазирования, однако на это лечение больной не явился. Он умер 11.01.2024 г. на фоне прогрессирования экстраневральных метастазов.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

У описанного нами больного с исходным поражением моста головного мозга и мозжечка (ДСГ) имело место массивное метастазирование в лимфатические узлы: надключичные, медиастинальные, забрюшинные, паховые, а также в обе плевральные полости, которое произошло примерно через год после лечения прогрессирования, проявившегося в виде продолженного роста первичной опухоли и ее диссеминации в ЦНС. Не удивительно, что до биопсии и молекулярно-генетических исследований не исключали развитие второй опухоли, в том числе, лимфомы. Примечательно, что на этапе диагностики прогрессирования ДСГ была применена стереотактическая биопсия, которая, безусловно, была необходима для уточнения диагноза, тем не менее, могла потенциально способствовать распространению опухоли, о чем

говорят некоторые публикации, приведенные ниже. При исходной постановке диагноза в 2021 г., до начала специального лечения, пациент прошел полное обследование, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, рентгенографию органов грудной клетки, по данным которых признаков экстраневрального метастазирования выявлено не было.

Первым экстраневральное метастазирование глиобластомы описал L. Davis еще в 1928 г. Он ее называл «спонгиобластома». Первичная опухоль у 31-летней больной локализовалась в левом полушарии головного мозга. Гистологически подтвержденные метастазы развились в мягких тканях верхней конечности и в лопаточной области справа, а также в левом легком; они появились примерно через 5,5 месяцев после частичного удаления первичной опухоли [8].

S. Pietschmann и соавт. (2015) проанализировали 109 статей и тезисов докладов, опубликованных на английском или немецком языке за период с 1928 по 2013 гг. (85 лет), в которых сообщалось в общей сложности о 150 пациентах с экстраневральными метастазами злокачественных глиом головного мозга. Примечательно, что более половины проанализированных ими публикаций (описывающих 95 случаев) были сделаны после 1993 г. Возраст больных при постановке первичного диагноза варьировал от 4 до 83 лет (медиана 42 года). Детей (младше 18 лет) в этой совокупной когорте оказалось всего четверо. У большинства пациентов патоморфологический диагноз был глиобластома (у 137, то есть у 91,3 %), у остальных 13 (8,7 %) – глиосаркома. Время от постановки первичного диагноза до выявления экстраневральных метастазов из этих публикаций удалось точно установить для 71 пациента. Из них у 7 (то есть у каждого десятого) первичная опухоль и метастазы были диагностированы одновременно. С учетом этих больных период от постановки диагноза глиобластомы или глиосаркомы до выявления метастазов колебался от 0 до 81 месяца (медиана 9 месяцев). Локализация метастазов была разнообразной: в 52 случаях в органах грудной клетки (в том числе у 45 больных – в легких), в 31 случае в органах брюшной полости и забрюшинного пространства (в том числе у 23 пациентов – в печени). Кроме того, описаны метастазы в кости или в костный мозг у 53 больных, в лимфатические узлы у 51, в мышцы и в другие мягкие ткани у 35, в кожу у 11, в щитовидную и околощитовидные железы у 6, в другие органы (включая глаза и молочные желе-

зы) у 4. У значительной доли больных наблюдалось несколько локализаций метастазов. В публикациях, вошедших в этот обзор [9], достаточное описание лечения после выявления метастазов было представлено для 60 из 150 больных (40 %), у остальных о лечении либо не сообщалось, либо оно не включало противоопухолевые методы. Двадцать девять пациентов после обнаружения метастазов были пролечены каким-либо одним противоопухолевым методом: у 17 из них проведена операция, у 4 – облучение и у 8 – химиотерапия. У 31 больного в такой ситуации применялись различные варианты сочетания указанных методов, чаще всего: химиотерапия + радиотерапия (у 15) и операция + химиотерапия + радиотерапия (у 10). В этом обзоре [9] отмечено, что экстракраниальные метастазы злокачественных глиальных опухолей чаще обнаруживаются у лиц сравнительно молодого возраста, что может служить одним из аргументов применения у них активного противоопухолевого лечения. Тем не менее, авторы не выявили явного повышения выживаемости при такой тактике лечения. Общая выживаемость при экстракраниальных метастазах была несколько лучше выживаемости при метастазах по ЦНС, хотя это различие и не достигло границы достоверности. Авторы не смогли сформулировать каких-либо определенных рекомендаций по лечению больных с экстракраниальными метастазами злокачественных глиальных опухолей, так как в проанализированной ими совокупной когорте лечение было весьма разнообразным и подбиралось индивидуально [9].

Несомненный интерес представляет работа L. De Martino и соавт., 2023 [10], в которой описано собственное наблюдение авторов за двумя детьми с экстракраниальными метастазами диффузных срединных глиом. У одного из них, 11 летнего мальчика, диффузная срединная глиома моста была подтверждена при стереотаксической биопсии. В клетках опухоли обнаружена потеря H3K27me3 и экспрессия протеина, связанного с повреждением H3K27M. На первом этапе лечения больному проведена индукционная химиотерапия винорелбином и нимотузумабом, затем – облучение зоны опухоли в режиме обычного фракционирования, СОД 54 Гр (по методике VMAT). Через 5 месяцев после постановки диагноза, с помощью КТ и МРТ у данного пациента выявили обширное метастазирование по мягким мозговым оболочкам головного и спинного мозга, а также экстракраниальные метастазы: в грудине, позвонках и в костях таза.

Костные метастазы были подтверждены при исследовании биоптата левой подвздошной кости. Через месяц он умер. У второй больной, девочки того же возраста, диагностировали срединную глиому в области IV желудочка с мутацией H3K27M. Была выполнена тотальная резекция опухоли, диагноз подтвердили на основании гистологического и молекулярно-генетического исследования ее ткани. Как и у первого больного, после химиотерапии винорелбином и нимотузумабом у нее проведена локальная лучевая терапия (СОД 54 Гр, методика VMAT). Однако через 3 месяца после окончания курса лечения у нее было выявлено прогрессирование в области исходной опухоли, а также по эпендиме желудочков головного мозга и по его мягким оболочкам. Проведено краниоспинальное облучение (КСО) в режиме классического фракционирования, СОД 36 Гр с последующей 15-месячной химиотерапией иринотеканом и бевацизумабом. После завершения КСО, по данным МРТ, констатирован частичный ответ опухолевых очагов в головной мозге, однако появились признаки метастазов в позвонках. КТ всего тела позволило обнаружить остеосклеротические очаги не только в позвоночнике, но и в ребрах, грудине, костях таза, в обеих плечевых и бедренных костях. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FDG выявила очаги умеренной гиперфиксации в костях, однако неоднократные биопсии этих очагов не выявили метастазов. В дальнейшем у нее развилось поражение большого числа внутригрудных и абдоминальных лимфатических узлов, а также плевральный выпот, исследование которого методом капельной цифровой полимеразной цепной реакции выявило мутацию H3.3A (с.83A > T, p.K28M), хотя цитологическое исследование плеврального выпота опухолевых клеток не обнаружило. Больная умерла 2 года спустя после постановки диагноза срединной глиомы, то есть через 3 месяца после выявления плеврального выпота. Авторы описания этих двух пациентов при изучении медицинской литературы нашли публикации о 12 аналогичных больных: их возраст колебался от 4 до 36 лет, локализация экстракраниальных рецидивов была разнообразной: кости, лимфатические узлы, легкие, плевральная полость, печень, брюшина, мышцы. У одного из этих больных наблюдалось метастазирование по брюшной полости, обусловленное распространением опухолевых клеток по ВПШ [11]. Примечательно, что описания 12 случаев, собранные в названном обзоре L. De Martino и со-

авт. (2023), были опубликованы не ранее 2014 г., то есть начиная с того времени, когда формировалось понятие «диффузная срединная глиома». Авторы этого обзора высказывают опасение, что, вероятно, частота экстраневральных метастазов у больных с диффузными срединными глиомами недооценивается, поскольку их не принято рутинно обследовать с целью выявления таких метастазов. В статье указывается на возможность повышения риска экстраневральных метастазов в связи с хирургическими вмешательствами на первичных опухолях. Интересна также высказанная в статье гипотеза, которая может объяснить, почему экстраневральные метастазы редки при злокачественных глиомах. Вероятно, за пределами ЦНС клетки глиом чаще всего уничтожаются иммунной системой, а в головном мозге эти клетки защищены, при этом они находятся в благоприятном для них микроокружении. Эту гипотезу подтверждают описания случаев возникновения экстраневральных метастазов глиобластомы у больных, ранее прошедших трансплантацию органов [12, 13].

В обзор литературы, сделанный в упомянутой статье L. De Martino и соавт. [10], не вошла работа китайских исследователей X. Ge и соавт. [5], в которой описано развитие экстраневральных метастазов диффузной срединной глиомы области ствола головного мозга у мальчика 9 лет. Первичная опухоль у него диагностирована на основании данных МРТ ЦНС с последующей стереотаксической биопсией. Гистологическая картина соответствовала анапластической астроцитарной глиоме (IV степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), иммуногистохимическое исследование выявило протеин, образующийся при мутации H3K27M. Диссеминации по головному и спинному мозгу изначально не было. Из-за гидроцефалии было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Пациенту провели локальное облучение зоны опухоли, СОД 50 Гр за 25 фракций на фоне химиотерапии темозоломидом в суточной дозе 75 мг/м². Через месяц после окончания облучения МРТ показала слабо выраженное уменьшение объема опухоли. Больной получил адъювантную химиотерапию темозоломидом: 5 циклов по 5 дней, каждые 28 дней, суточная доза этого препарата составляла 150 мг/м² в первый цикл, 200 мг/м² во все последующие. Через 2 месяца после окончания химиотерапии пациент пожаловался на опускание правого угла

рта, а также на боли в спине и пояснице. МРТ выявила прогрессирование первичной опухоли, диссеминацию в спинном мозге и по мягким мозговым оболочкам, а также очаги деструкции поясничных и крестцовых позвонков с патологическим контрастным усилением. При ПЭТ/КТ было обнаружено диффузное повышение метаболизма в шейном, грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника. У больного вскоре появились боли в шее и задержка мочеиспускания. Несмотря на попытку химиотерапии (один цикл винкристина и циклофосфамида), улучшения достигнуто не было, и пациент умер через 1 месяц после выявления метастазирования опухоли.

Авторы всех приведенных выше публикаций подчеркивают, что эффективные программы лечения больных с экстраневральными метастазами злокачественных глиом ЦНС пока не разработаны. Это объясняется как относительной редкостью таких случаев, так и их тяжестью. Поэтому столь ценны хотя бы единичные сообщения, которые указывают на возможность продления жизни таких больных.

В качестве примера подобного наблюдения можно привести описание случая, сделанное G. Yang и соавт. [14]. У мужчины 58 лет исходно при МРТ было выявлено опухолевое поражение правых височной и затылочной долей в виде нескольких узлов. В препарате тотально удаленной опухоли при гистологическом исследовании выявлены признаки глиобластомы с участками олигодендроглиомы. После проведения комбинированного лечения (операция, местная лучевая терапия, СОД 60 Гр обычными фракциями и химиотерапия темозоломидом), по данным МРТ, остатков опухоли не наблюдалось. Однако через полгода после окончания лечения был выявлен местный рецидив, проведена повторная лучевая терапия на его зону, СОД 30 Гр пятью фракциями и несколько циклов бевацизумаба. Удалось достигнуть частичного ответа и улучшения качества жизни. Однако через 2 года на фоне стабилизации очагов опухоли в головном мозге обнаружили множественные, гистологически подтвержденные метастазы в правом легком, а затем и в костях. Поскольку в ткани метастазов в легком выявили экспрессию PD-L1, а при попытке лечения бевацизумабом и темозоломидом отмечено небольшое увеличение очагов в легком, к лечению решили добавить пембролизумаб. Было проведено 5 циклов с этим препаратом. В результате отмечен частичный ответ в легком,

при стабильном состоянии опухолевой ткани в головном мозге. Темозоломид был отменен из-за синдрома усталости и отсутствия метилирования промотора MGMT в ткани опухоли; продолжено лечение бевацизумабом и пембролизумабом. Однако через несколько месяцев развились метастазы в костях, но больной продолжал получать то же лечение ввиду отсутствия у его врачей на тот момент каких-либо альтернатив. Прогрессирование метастазов продолжалось, однако авторы считают, что указанные лекарственные препараты позволили замедлить этот процесс. В результате больной прожил довольно долго после диагностики легочных метастазов: 27 месяцев, в то время как в серии пациентов с экстракраниальными метастазами глиобластомы, опубликованной Е. К. Noch и соавт. [15], средняя продолжительность жизни после их обнаружения составила 5 месяцев (от 1 до 16 месяцев), примечательно, что у них пембролизумаб не применялся.

Ј. Undabeitia и соавт. [16] описывают случай экстракраниальных метастазов глиобластомы у больной 20 лет. Первичная опухоль локализовалась в правой височной области головного мозга; проведено тотальное ее удаление, с последующим химиолучевым лечением. Метастазы в оба легких и в плевральные полости, а также в поджелудочную железу и позвонки возникли через 5 месяцев после операции. Метастазы в легких носили характер инфильтратов, их подтвердили с помощью биопсии. Была предпринята попытка химиотерапии иринотеканом и бевацизумабом, однако больная умерла.

А. В. Ким и соавт. описывают 16 летнего больного, у которого глиобластома исходно локализовалась в левой теменной доле головного мозга. Через 6 месяцев после операции, дополненной местным облучением и химиотерапией, она метастазировала в V шейный позвонок, что было подтверждено при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании ткани этого позвонка [17].

О. Ю. Размологова и Т. В. Соколова сообщили о случае находки на аутопсии метастазов глиобластомы в легких у больной 64 лет, умершей вскоре после операции удаления глиобластомы левой теменной доли головного мозга. Эти метастазы были подтверждены иммуногистохимическим методом с определением экспрессии глиального фибриллярного кислого белка [18]. Аналогичного пациента описали Б. Жетписбаев и Б. Исаханова:

у мужчины 53 лет была предпринята частичное удаление опухоли из височной доли правого полушария, в послеоперационном периоде отмечалось ухудшение состояния в виде угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, больной умер. Гистологическое исследование удаленной ткани опухоли выявило глиобластома, при исследовании левого легкого случайно обнаружен опухолевый очаг, который по данным гистологического и иммуногистохимического исследования соответствовал метастазу глиобластомы [19].

Приведенные нами сведения по проблеме экстракраниального метастазирования глиом головного мозга основаны на двух крупных обзорах [9, 10] и не вошедших в них описаний отдельных случаев. В последние 20–30 лет наблюдается тенденция к росту числа подобных публикаций. Это можно объяснить совершенствованием различных компонентов нейроонкологии, в особенности патоморфологии и лучевой диагностики. Кроме того, развитие методик хирургии, лучевой терапии и лекарственного лечения дает шанс больным на удлинение срока жизни, во время которого такие метастазы способны проявиться. При относительной редкости возникновения экстракраниальных метастазов у больных со злокачественными глиомами есть все же основания полагать, что оценки по их частоте являются пока заниженными. По-видимому, они остаются у многих пациентов нераспознанными на фоне прогрессирования опухоли в ЦНС, вместе с тем, усугубляя тяжесть течения заболевания. Правомочность этого предположения подтверждают случаи обнаружения occultных метастазов в легких [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстракраниальное метастазирование злокачественных глиом головного мозга встречается редко, однако его вероятность следует учитывать как при постановке исходного диагноза, так и при последующих контрольных обследованиях, в особенности у пациентов, прошедших различные хирургические вмешательства на опухоли или шунтирующие операции. Несмотря на неуклонно возрастающее число публикаций по данной тематике, до сих пор нет точных сведений о частоте таких метастазов, об оптимальных способах их ранней диагностики, не разработана эффективная лечебная тактика при их возникно-

вании. Кроме того, не ясна причина редкости экстраневральных метастазов при опухолях ЦНС; ее изучение могло бы пролить свет на аспекты патогенеза этих новообразований, а значит открыть

новые направления их терапии. Для решения указанных проблем требуются многоцентровые исследования с привлечением усилий ведущих нейроонкологических клиник.

Список источников

1. Aggarwal P, Luo W, Pehlivan KC, Hoang H, Rajappa P, Cripe TP, et al. Pediatric versus adult high grade glioma: Immunotherapeutic and genomic considerations. *Front Immunol*. 2022;13:1038096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038096>
2. Lu VM, Alvi MA, McDonald KL, Daniels DJ. Impact of the H3K27M mutation on survival in pediatric high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Mar 1;23(3):308–316. <https://doi.org/10.3171/2018.9.PEDS18419>
3. Wang Y, Feng LL, Ji PG, Liu JH, Guo SC, Zhai YL, et al. Clinical Features and Molecular Markers on Diffuse Midline Gliomas With H3K27M Mutations: A 43 Cases Retrospective Cohort Study. *Front Oncol*. 2020;10:602553. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.602553>
4. Navarro RE, Golub D, Hill T, McQuinn MW, William C, Zagzag D, et al. Pediatric midline H3K27M-mutant tumor with disseminated leptomeningeal disease and glioneuronal features: case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2021 Jul;37(7):2347–2356. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04892-0>
5. Ge X, Yang Y, Wang W, Tian L, Zhang G, Tian Z, et al. Pediatric H3K27M mutant diffuse midline glioma with vertebral metastasis: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2024 Feb;27(2):48. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14181>
6. Beauchesne P. Extra-neural metastases of malignant gliomas: myth or reality? *Cancers (Basel)*. 2011 Jan 27;3(1):461–477. <https://doi.org/10.3390/cancers3010461>
7. Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan T, Sabel M, Hayman A, Scherer A, et al. Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):e80–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7546>
8. Davis L. Spongioblastoma multiforme of the brain. *Ann Surg*. 1928 Jan;87(1):8–14.
9. Pietschmann S, von Bueren AO, Henke G, Kerber MJ, Kortmann RD, Müller K. An individual patient data meta-analysis on characteristics, treatments and outcomes of the glioblastoma/gliosarcoma patients with central nervous system metastases reported in literature until 2013. *J Neurooncol*. 2014 Dec;120(3):451–457. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1596-x>
10. De Martino L, Picariello S, Russo C, Errico ME, Spennato P, Papa MR, et al. Extra-neural metastases in pediatric diffuse midline gliomas, H3 K27-altered: presentation of two cases and literature review. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1152430. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1152430>
11. Stephens S, Tolleson G, Robertson T, Campbell R. Diffuse midline glioma metastasis to the peritoneal cavity via ventriculo-peritoneal shunt: Case report and review of literature. *J Clin Neurosci*. 2019 Sep;67:288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.06.043>
12. Jimshelishvili S, Alshareef AT, Papadimitriou K, Bregy A, Shah AH, Graham RM, et al. Extracranial glioblastoma in transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 May;140(5):801–807. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1625-3>
13. Nauen DW, Li QK. Cytological diagnosis of metastatic glioblastoma in the pleural effusion of a lung transplant patient. *Diagn Cytopathol*. 2014 Jul;42(7):619–623. <https://doi.org/10.1002/dc.22993>
14. Yang G, Fang Y, Zhou M, Li W, Dong D, Chen J, et al. Case report: The effective response to pembrolizumab in combination with bevacizumab in the treatment of a recurrent glioblastoma with multiple extracranial metastases. *Front Oncol*. 2022;12:948933. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.948933>
15. Noch EK, Sait SF, Farooq S, Trippett TM, Miller AM. A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Neurooncol Pract*. 2021 Jun;8(3):325–336. <https://doi.org/10.1093/nop/npaa083>
16. Undabeitia J, Castle M, Arrazola M, Pendleton C, Ruiz I, Úrculo E. Multiple extraneural metastasis of glioblastoma multiforme. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(1):157–161. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0061>
17. Ким А. В., Хачатрян В. А., Самочерных К. А., Забродская Ю. М. Экстраневральное метастазирование глиобластомы. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2007;166(6):70–74. EDN: ILHHLZ
18. Размологова О. Ю., Соколова Т. В. Редкий случай метастазирования глиобластомы в легкие. Архив патологии. 2013;75(4):34–36. EDN: RBLWDP
19. Жетписбаев Б. Б., Исаханова Б. А. Метастаз глиобластомы в легкое. Журнал Медицина. 2015;5(155):29–31. Доступно по: https://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2015/2015-5/M_05-15-01_29-31.pdf, Дата обращения: 19.08.2024.

Информация об авторах:

Регентова Ольга Сергеевна ✉ – к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>, SPIN: 9657-0598, AuthorID: 1011228

Пархоменко Роман Алексеевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9249-9272>, SPIN: 9902-4244, AuthorID: 702112, Scopus Author ID: 6603021483

Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>, SPIN: 9818-9276, AuthorID: 485883

Антоненко Федор Федорович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5900-6755>, SPIN: 6582-8081, AuthorID: 261007, Scopus Author ID: 6602615840

Зелинская Наталья Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5380-2056>, SPIN: 4092-4845, AuthorID: 123005

Сидибэ Нелли – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5556-0166>, SPIN: 3660-6207, AuthorID: 1108540

Полушкин Павел Владимирович – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6661-0280>, SPIN: 7600-7304, AuthorID: 1099115

Шевцов Андрей Игоревич – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539-5187>, SPIN: 5605-6768, AuthorID: 996411

Близниченко Мария Алексеевна – клинический ординатор по специальности радиотерапия отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4300-5759>

Дейанова Валерия Андреевна – клинический ординатор по специальности радиотерапия отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1203-2195>

Солодкий Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN: 9556-6556, AuthorID: 440543, ResearcherID: T-6803-2017, Scopus Author ID: 57193878871

Вклад авторов:

Регентова О. С. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация результатов, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, написание текста рукописи;
Пархоменко Р. А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Щербенко О. И. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Антоненко Ф. Ф. – обзор публикаций по теме статьи;
Зелинская Н. И. – обзор публикаций по теме статьи;
Сидибэ Н. – обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;
Полушкин П. В. – обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;
Шевцов А. И. – обзор публикаций по теме статьи;
Близниченко М. А. – обзор публикаций по теме статьи;
Дейанова В. А. – обзор публикаций по теме статьи;
Солодкий В. А. – разработка дизайна исследования, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.