

Диссеминированное поражение мозговых оболочек при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации

Л.Л. Казакова¹, Н.В. Жуков^{1,2}

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

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Казакова Лилия Леонидовна, врач – детский онколог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Развитие лептоменингеального канцероматоза (ЛМК) – достаточно частое событие при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации (РМС ПМ). Однако диагностика и лечение данного вида прогрессирования до сих пор представляют трудности для педиатров и детских онкологов, что связано с малым абсолютным числом больных с РМС ПМ, не позволяющим накопить достаточный клинический опыт, отсутствием патогномичной клинической картины и стандартизированной специфической терапии. В статье представлены описания трех клинических случаев развития ЛМК при РМС ПМ и обзор литературы, посвященный этой проблеме. Родители пациентов дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лептоменингеальный канцероматоз, диссеминированное поражение мозговых оболочек, рабдомиосаркома параменингеальной локализации, опухоли головы и шеи, дети

Казакова Л.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 90–98.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98

© 2019 by NMRC PHOI

Received 20.08.2019

Accepted 07.10.2019

Leptomeningeal canceromatosis in patient with parameningeal rhabdomyosarcoma

L.L. Kazakova¹, N.V. Zhukov^{1,2}

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Correspondence:

Lilia L. Kazakova, MD, doctor – pediatric oncologist of the department of hematology/oncology of older age and neuro-oncology of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

The development of leptomeningeal carcinomatosis (LC) is quite a frequent event during a rhabdomyosarcoma with parameningeal localization, usually known as a parameningeal rhabdomyosarcoma (PM RMS). However, the diagnosis and treatment of this kind of progression are still difficult for pediatricians and pediatric oncologists due to the small absolute number of PM RMS patients, which makes it impossible to accumulate sufficient clinical experience, as well as due to the absence of a pathognomonic clinical picture and a standardized specific therapy. The article describes 3 clinical cases of LC during PM RMS and provides an overview of existing literature focusing on this problem. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: leptomeningeal carcinomatosis, a disseminated lesion of the meninges, parameningeal rhabdomyosarcoma, head and neck tumors, children

Kazakova L.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (4): 90–98.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее распространенная саркома мягких тканей детского возраста [1, 2]. Заболеваемость РМС составляет 0,45 на 100 тыс. детей [3]. До 20% РМС приходится на параменингеальную (ПМ) локализацию, одна из неблагоприятных особенностей которой – возможность контактного распространения на мозговые оболочки с последующей интракраниальной диссеминацией [4, 5]. Диссеминированное поражение мягкой и паутинной оболочек головного и спинного мозга при злокачественных новообразованиях разных локализаций принято обозначать термином «лептоменингеальный канцероматоз» (ЛМК) [5, 6]. Прогноз больных с ЛМК обычно неблагоприятен,

однако во многом зависит от вида опухоли и ее чувствительности к лекарственной терапии. К сожалению, при РМС до сих пор не существует методов профилактики развития поражения мозговых оболочек (как, например, при остром лимфобластном лейкозе), а отсутствие патогномичной клинической картины, методов ранней диагностики и эффективной специфической терапии ведет к крайне неблагоприятному прогнозу. Однако в силу редкости РМС, значимо уступающей по частоте встречаемости другим заболеваниям с частым развитием ЛМК (рак молочной железы, легкого и др.), ЛМК при РМС изучен явно недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Описание клинических случаев

За период 2012–2018 годов (72 мес.) 246 пациентов с РМС получили программное лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, в том числе 50 случаев пришлось на долю ПМ локализации. Данные о развитии ЛМК в этой группе пациентов доступны лишь для детей старше 10 лет ($n = 17$); у троих из них отмечен ЛМК. Таким образом, в нашем Центре частота развития ЛМК при РМС ПМ локализации в возрастной категории старше 10 лет составила 17,6%. В связи с недостаточной изученностью данного вида осложнения при РМС мы рассмотрим отдельно каждый клинический случай. Родители всех пациентов дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Пациент № 1. Симптомы диссеминированного поражения мозговых оболочек появились после трех курсов программной терапии. На тот момент в пользу ЛМК указывало прогрессирование экстракраниальных процессов, паралич черепных нервов, положительные менингеальные знаки, плеоцитоз в ликворе, поражение мозговых оболочек по данным МРТ (рисунок 1), отсутствие «следов» патогенов в ликворе. Однако присутствие у пациента лихорадки, позитивной культуры из областей потенциального контакта с мозговыми оболочками, перемежающейся неврологической симптоматики на фоне системного противоопухолевого и противомикробного лечения в большей степени указывали на инфекционный процесс. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и вскоре в связи с остро

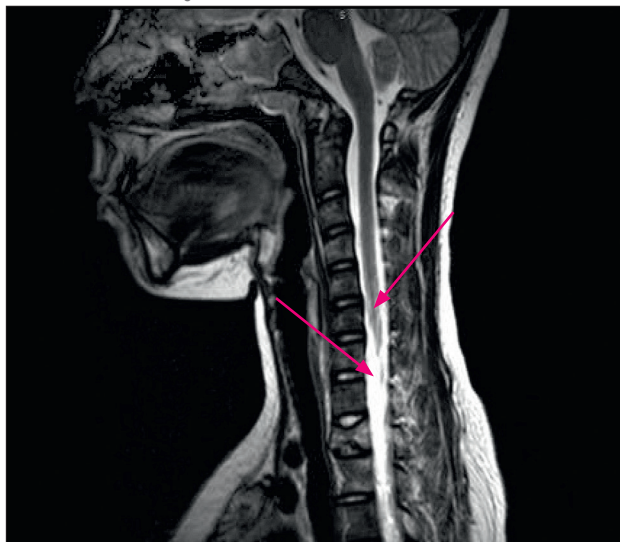
возникшей сердечно-сосудистой недостаточностью он скончался. В ходе аутопсии обнаружена опухоль параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и инфильтративным поражением мозговых оболочек. Неверная трактовка процесса не позволила начать локальную терапию, которая, возможно, могла продлить жизнь пациенту (таблица).

Пациент № 2. Первые клинические симптомы (тошнота, рвота без очевидных причин) появились спустя более двух недель после окончания 7-го курса программной терапии. Данная симптоматика была расценена как проявление эзофагогастродуоденита. Но ПМ локализация опухолевого процесса и прогрессирующая неврологическая симптоматика сподвигли задуматься о диссеминации злокачественного процесса на мозговые оболочки. Результаты визуализации (рисунок 2) и ликворограммы дали возможность прижизненно идентифицировать ЛМК. Однако диагностический путь от появления первых симптомов до установления диагноза составил две недели. К сожалению, учитывая агрессивный характер данного процесса и очевидную химиорезистентность опухоли на данном этапе (отсутствие нарастания эффекта на фоне химиолучевого лечения), попытки сдержать распространение процесса (интратекальное введение метотрексата) не привели к положительному результату. Отмечена прогрессирующая отрицательная динамика неврологической симптоматики в виде пареза нижних конечностей, нарушения функции тазовых органов. Через месяц после установления прогрессии основного заболевания пациент скончался (таблица).

Рисунок 1

Пациент № 1, инициальная МРТ: диффузное неравномерное накопление контрастного вещества по мозговым оболочкам
Figure 1

Patient 1. Initial MRI scan. A diffuse uneven distribution of contrast medium in the meninges



Пациент № 3. Этот клинический случай значительно отличается от первых двух. Данному пациенту в полном объеме проведена программная терапия, констатирован полный ответ. Однако через 9 мес. от окончания лечения у пациента появилось двоение в глазах, локальная болезненность, левосторонний экзофтальм, периодические головные боли, боли в области спины. Контрольные обследования (цитологическое исследование ликвора, магнитно-резонансная томография ЦНС) подтвердили билатеральный интраорбитальный рецидив с метастатическим поражением подчелюстных слюнных желез, шейных лимфоузлов с обеих сторон, оболочек головного и спинного мозга (рисунок 3).

В связи с массивным метастатическим поражением, выраженным болевым синдромом, нарушением функции тазовых органов, сенсорным и моторным дефицитом нижних конечностей, несмотря на тяжелое состояние пациента, был начат цикл

Таблица

Сравнительная характеристика пациентов

Table

A comparison of patient characteristics

Пациент Patient	№ 1	№ 2	№ 3
Возраст, лет Age, years	14	15	17
Тип РМС Total resection	Альвеолярная Alveolar	Альвеолярная Alveolar	Альвеолярная Alveolar
Локализация основного образования Localization of the main neoplasm	Полость носа, решетчатый лабиринт, медиальные отделы глазниц, левая гайморова пазуха, интракраниальное и интрадуральное распространение Nasal cavity, ethmoidal labyrinth, medial orbits, left maxillary sinus, intracranial and intradural spread	Полость носа, правая верхнечелюстная пазуха, правая глазница, правые отделы передней черепной ямки Nasal cavity, right maxillary sinus, right orbit, right anterior cranial fossa	Решетчатый лабиринт, медиальный отдел левой орбиты, левая верхнечелюстная пазуха, левая подвисочная ямка, интракраниальное распространение Ethmoidal labyrinth, medial part of the left orbit, left maxillary sinus, left infratemporal fossa, intracranial spread
FOXO1	+	–	–
Инициальные метастазы Initial metastases	В костный мозг, грудные позвонки, ребра To the bone marrow, the thoracic vertebrae and the ribs	В шейные лимфоузлы To the cervical lymph nodes	В легкие To the lungs
Прогностическая группа, стадия Prognostic group, stage	Стадия по IRS IV. T2bN1M1. Группа очень высокого риска IRS stage IV. T2bN1M1. Very high-risk group	Стадия по IRS III. T2bN1M0. Группа очень высокого риска IRS stage III. T2bN1M0. Very high-risk group	Стадия по IRS IV. T2bN0M1. Группа очень высокого риска IRS stage IV. T2bN0M1. Very high-risk group
Схема терапии Treatment scheme	CEVAIE	VAIA	CEVAIE
Ответ на терапию Response to treatment	Прогрессия на терапии Progression during treatment	Прогрессия на терапии Progression during treatment	Полный ответ Complete response
Клинические симптомы, свидетельствующие о ЛМК Clinical symptoms pointing to LC	Головная боль, тошнота, положительные менингеальные знаки Headache, nausea, positive meningeal signs	Тошнота, многократная рвота, возникшие спустя более двух недель после окончания химиотерапии Nausea and multiple vomiting occurring more than two weeks after the end of chemotherapy	Двоение в глазах, левосторонний экзофтальм, головокружение, в дальнейшем присоединение нижней параличи, нарушений функций тазовых органов Diplopia, exophthalmos of the left eye, vertigo, later also paraplegia and pelvic floor dysfunction
Трактовка процесса на основании ранних симптомов Interpretation of the process on the basis of early symptoms	Инфекционный процесс (менингит?) Infectious disease process (meningitis?)	Эзофагогастродуоденит? Esophagogastrroduodenitis?	ЛМК? LC?
Диагностические мероприятия Diagnostic tests	МРТ и КТ ЦНС, ликворограмма CNS MRI and CT scans, myelogram	ФГДС, МРТ и КТ ЦНС, ликворограмма Fibrogastroduodenoscopy, CNS MRI and CT scans, myelogram	МРТ ЦНС, КМП, ликворограмма CNS MRI scan, bone marrow punctures, myelogram
Время от первых симптомов до диагноза ЛМК Time elapsed between the first symptoms and LC diagnosis	6 недель 6 weeks	2 недели 2 weeks	Менее 1 недели Less than 1 week
Диагноз ЛМК LC diagnosis	Установлен посмертно Established post mortem	Через 2 недели от начала диагностических мероприятий на фоне появления оболочечных симптомов (головная боль, нарушение функций тазовых органов) установлен диагноз ЛМК The LC diagnosis is established two weeks after the start of diagnostic tests against the background of the onset of meningeal symptoms (headache, pelvic floor dysfunction)	Подтвержден диагноз ЛМК LC diagnosis confirmed
Терапия Treatment	Массивная противомикробная терапия Massive antimicrobial therapy	Инtrateкальное введение метотрексата Intrathecal methotrexate administration	Три противорецидивных курса Carbo/VP16 + три интравентрикулярных введения метотрексата с последующей метрономной терапией 3 anti-relapse cycles of Carbo/VP16 + 3 intraventricular methotrexate administrations with subsequent metronomic therapy
Исход Outcome	Прогрессивное ухудшение состояния – смерть Progressive deterioration of the patient's condition – death	Дальнейшая прогрессия основного заболевания – смерть Further progression of the primary disease – death	Жив; продолжительность наблюдения – 7 мес. Стабилизация The patient is alive. The monitoring duration is 7 months. Stabilization

химиотерапии 2-й линии согласно протоколу CWS 2009 (карбоплатин + этопозид) в полных дозах. Во многом попытка проведения интенсивной терапии у этого больного была обусловлена исходной химиочувствительностью опухоли, надеждой на достижение выраженного противоопухолевого эффекта и улучшение его состояния.

В течение первых двух недель лечения была отмечена положительная динамика: улучшение общего состояния пациента; со стороны

неврологического статуса – появление чувствительности и увеличение объема движений в нижних конечностях. Учитывая лептоменингеальное опухолевое распространение, было принято решение добавить к системной терапии интравентрикулярное введение метотрексата в суммарной дозе 12 мг (2 мг, 2 раза в сутки, в течение 3 дней).

Наличие противоопухолевого эффекта было подтверждено инструментально: по результатам контрольной МРТ после первого же противорецидивного

Рисунок 2

Пациент № 2, инициальная МРТ: диффузное поражение оболочек головного (А) и спинного мозга (Б) с признаками вовлечения в процесс вещества головного мозга в лобных и теменных областях

Figure 2

Patient 2. Initial MRI scan. A diffuse lesion of the cranial (A) and spinal (Б) meninges with signs of brain matter involvement in the frontal and parietal areas

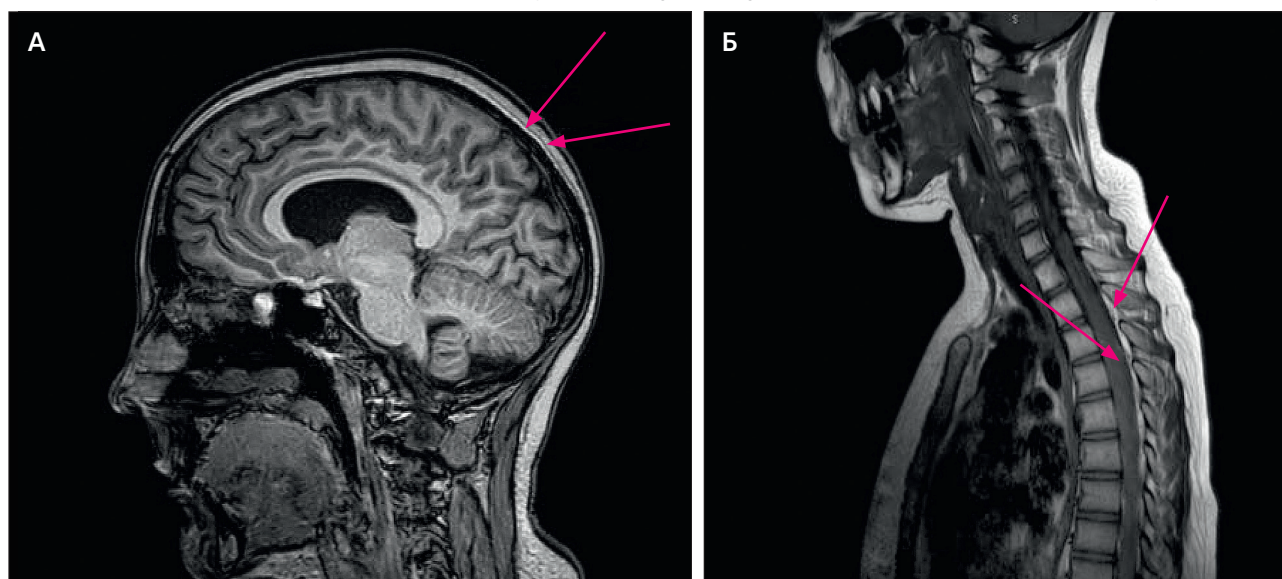
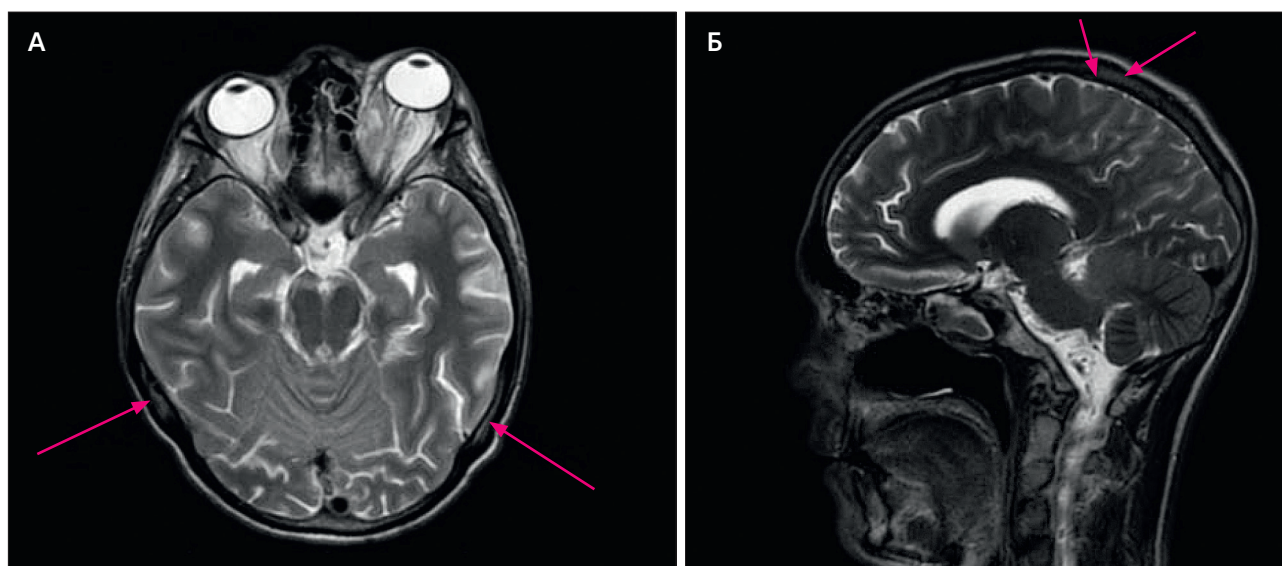


Рисунок 3

Пациент № 3, инициальная МРТ: интенсивное диффузное контрастирование по мягким мозговым оболочкам; крупные контраст-позитивные мягкотканые патологические образования в полости глазниц (слева в нижне-медиальных отделах – 4,5 × 3,5 × 2,2 см; справа в нижних отделах – 2,3 × 2,0 × 1,2 см): А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез

Figure 3

Patient 3. Initial MRI scan. Intense diffuse contrast in the pia mater. Large contrast-positive soft-tissue pathological masses in the orbits (on the left in the lower medial part: 4.5 × 3.5 × 2.2 cm, on the right in the lower part: 2.3 × 2.0 × 1.2 cm): А – the axial slice, Б – sagittal slice



курса отмечена положительная динамика – уменьшение размеров интраорбитальных опухолевых компонентов и степени накопления контраста мозговыми оболочками, сокращение шейных лимфоузлов и подчелюстных слюнных желез (*рисунок 4*).

Выполнены еще два курса противорецидивной терапии по схеме «карбоплатин + этопозид» с интравентрикулярным введением метотрексата.

По результатам контрольной МРТ ЦНС было отмечено сохранение достигнутого эффекта, однако его нарастания не было. Наблюдалась также стабилизация неврологического статуса и общего состояния больного. Остаточная неврологическая симптоматика проявлялась парезом мимической мускулатуры слева, синдромом верхней глазничной щели слева, шаткостью походки, неравномерным тетрапарезом, нижним вялым парапарезом и слабостью по центральному типу в левой руке; со стороны моторных функций отметили выраженную положительную динамику.

Таким образом, остаточная неврологическая симптоматика у ребенка сохранялась, однако она не мешала жизнедеятельности; статус по ECOG – 1. В связи с этим (отсутствие нарастания противоопухолевого эффекта, регресс клинических проявлений с последующей стабилизацией состояния), учитывая заведомо паллиативный характер лечения и высокую токсичность стандартной терапии II линии, было принято решение отказаться от дальнейшего агрессивного лечения в пользу непрограммной метрономной терапии по схеме винорельбин/циклофосфан (внутривенное введение винорельбина – 25 мг/кг, 1 раз в неделю; пер-

оральный прием циклофосфана в дозе 25 мг/кг, ежедневно) с целью сдерживания роста опухоли и сохранения при этом качества жизни больного за счет снижения токсичности терапии.

На данный момент на фоне продолжающейся метрономной терапии период наблюдения за пациентом составляет 7 мес. По данным контрольной МРТ и объективного осмотра сохраняется стабилизация опухолевого процесса и неврологического статуса, больной полностью амбулаторен, находится дома, не имеет выраженных проявлений токсичности, нарушающих качество жизни (*таблица*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наши клинические наблюдения показывают, что ЛМК – не редкое осложнение при РМС ПМ локализации: этот вариант прогрессирования заболевания развился у 3 из 17 больных в возрасте старше 10 лет. При этом диссеминация опухоли на мозговые оболочки может возникнуть как на этапе специфической терапии, так и после ее окончания.

Карциноматоз мозговых оболочек может протекать под маской других заболеваний, длительно оставаясь нераспознанным. Однако, учитывая ПМ локализацию опухоли, высокую вероятность контактного распространения на оболочки мозга, ко всем необъяснимым клиническим симптомам следует относиться с большой настороженностью и рассматривать их как возможное проявление ЛМК.

Очевидно, что ЛМК изучен недостаточно. Как было сказано выше, лептоменингеальный канцероматоз – это диссеминированное поражение мягкой и

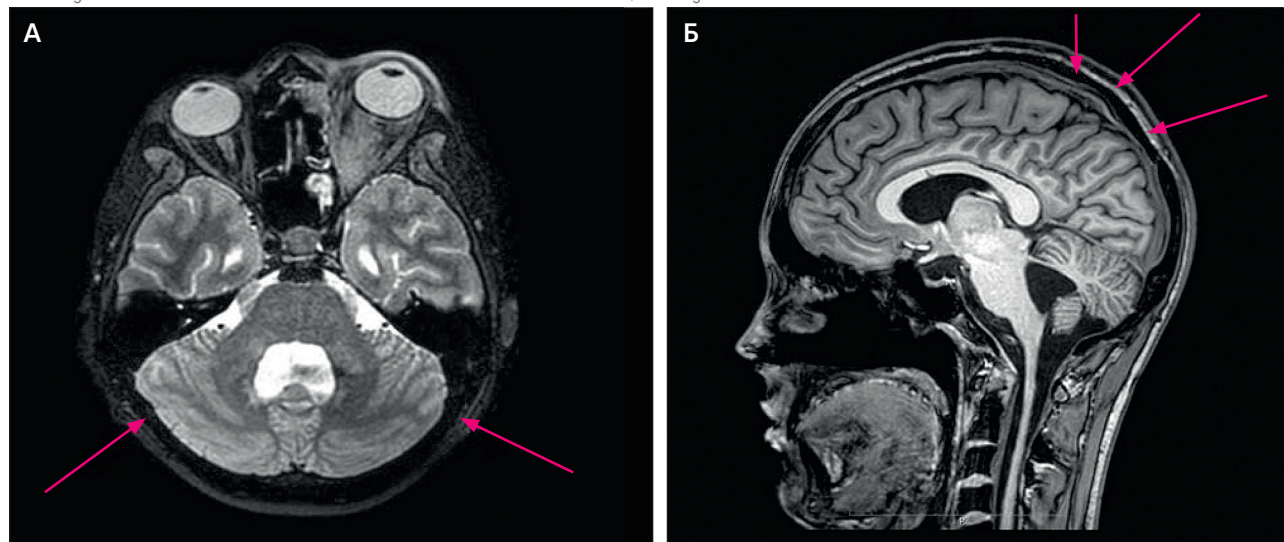
Рисунок 4

Пациент № 3, контрольная МРТ после первого противорецидивного блока: положительная динамика в виде уменьшения степени накопления контраста мозговыми оболочками; патологические образования в полости глазниц без отрицательной динамики:

А – аксиальный срез; **Б** – сагиттальный срез

Figure 4

Patient 3. Control MRI scan after the first anti-relapse cycle. Positive dynamics in the form of reduced contrast medium distribution in the meninges. Pathological masses in the orbits without deterioration: **A** – the axial slice, **B** – sagittal slice



паутинной оболочек головного и спинного мозга при злокачественных новообразованиях разных локализаций [5, 6]. Данный вариант опухолевого поражения может встречаться при многих злокачественных опухолях, однако в доступной литературе информация чаще представлена небольшими по объему сериями наблюдений. В одной из наиболее крупных обобщающих работ описаны 2765 случаев ЛМК у больных с различными видами опухолей, среди них на долю РМС пришлось лишь 0,1% наблюдений, при этом доля лейкозов составила 19,7%; лимфом – 16,8%; рака легкого – 14,4%; опухолей ЦНС – 11,3%; опухолей головы и шеи – 0,7% [5]. Однако такое распределение, скорее всего, отражает не только встречаемость ЛМК при конкретном диагнозе, но и частоту самого первичного заболевания. Скорее всего, малое представительство РМС среди больных с поражением оболочек в данном исследовании обусловлено редкостью самой РМС по сравнению с другими заболеваниями.

Среди больных с РМС ПМ локализации поражение оболочек – отнюдь не редкое событие. Так, например, *C. Rafael и соавт.* сообщают о 27 пациентах с параменингеальной рабдомиосаркомой, проходивших лечение с 1961 по 1976 год. В этой группе диссеминированное поражение мозговых оболочек развилось у 2 (7%) из 27 пациентов. В нашей группе исследования у детей старше 10 лет частота встречаемости ЛМК при РМС ПМ локализации оказалась выше в сравнении с литературными данными – у 3 (17,6%) из 17 пациентов с РМС ПМ локализации отмечен ЛМК [7].

Описания ЛМК при РМС в доступной литературе весьма ограничены, однако все они свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе этого варианта прогрессирования. По данным зарубежных источников, медиана продолжительности жизни пациентов с ЛМК – от 6–8 нед. до 3–9 мес. в зависимости от типа опухоли и проводимой терапии [8–10]. В нашем наблюдении продолжительность жизни первых двух пациентов с момента появления первых симптомов, свидетельствующих о диссеминированном поражении мозговых оболочек, не превысила 1,5 мес.; третий пациент на данный момент жив, проявления болезни у него стабильны на фоне продолжающейся терапии сдерживания; период наблюдения с момента констатации рецидива заболевания составляет 7 мес.

Описанные нами случаи подтверждают также, что излечивающей специфической терапии ЛМК при РМС нет, все возможные попытки сдерживания опухолевого распространения не приводят к излечению. Однако, как показало наше исследование, у пациентов с инициальной химиочувствительной опухолью (наличие эффекта инициальной терапии в

отношении экстракраниальных проявлений заболевания) все же есть шанс на временный контроль над опухолевым процессом, что оправдывает попытки проведения противоопухолевой терапии при развитии ЛМК при РМС. Этот вывод согласуется с имеющимися в литературе описаниями [11–14].

В патогенезе первым этапом развития данной формы прогрессии злокачественного процесса является попадание опухолевых клеток на мозговые оболочки. Это может произойти гематогенно (распространение через сосудистые сплетения мозга и сосуды мягкой мозговой оболочки), периневрально или периваскулярно, контактно (распространение из экстракраниальных или интракраниальных опухолей) или инициально с вовлечением мозговых оболочек при их первичных злокачественных поражениях. Далее опухолевые клетки распространяются с током ликвора, контаминируя структуры ЦНС и приводя к прогрессии заболевания [9, 15]. Очевидно, что для РМС ПМ скорее всего характерен прямой контактный путь распространения. Основа профилактики ЛМК – в первую очередь действенная системная терапия основного заболевания. К сожалению, попытки дополнительного использования лучевой терапии и/или интратекального введения цитостатиков еще на ранних этапах специфической терапии с целью предотвращения лептоменингеального распространения опухолевых клеток, как это, к примеру, делают при лимфомах и лейкозах, при ПМ РМС оказались неэффективны. По данным исследований CWS 2002P [16], подобный подход не привел к уменьшению риска развития ЛМК и других видов интракраниального прогрессирования.

Как при РМС, так и при других опухолях для ЛМК не существует характерной патогномичной клинической картины, более того, во многих случаях диссеминированное поражение мозговых оболочек может протекать под маской других заболеваний. В большей степени клиническая картина зависит от степени и характера вовлеченности отдельных мозговых структур. Вследствие нарушенного оттока ликвора и повышения внутричерепного давления может появиться общемозговая симптоматика в виде головной боли, тошноты, рвоты, нарушения сознания. При воздействии на корковые структуры больших полушарий возможны эпилептические пароксизмы. «Классическая» менингеальная симптоматика в виде ригидности затылочных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского присутствует в клинической картине лишь у 13% пациентов. При вовлечении черепно-мозговых нервов возможны диплопия, снижение слуха, нарушение чувствительности лица, дисфагия. Инфильтрация/сдавление отделов спинного мозга, воздействие опухолевых эмболов на

субарахноидально расположенные нервные корешки сопровождаются радикулопатией, асимметричной слабостью конечностей, парестезиями и нарушением функции тазовых органов. Характер и степень выраженности изменений внутричерепных анатомических образований в отдельных наблюдениях неодинаковы, следовательно, и клиническая картина при этих опухолях у различных больных может варьировать. Особенно осложняется диагностика в случае развития ЛМК на фоне проведения противоопухолевого лечения, так как многие ранние симптомы могут напоминать проявления токсичности [8, 9, 15]. В нашем наблюдении в связи с многогранностью и неоднозначностью клинических проявлений в первых двух случаях ЛМК скрывался под маской других заболеваний – менингита и эзофагогастродуоденита. В третьем случае, когда ЛМК возник вне проведения противоопухолевой терапии, неврологический статус пациента уже при объективной оценке наталкивал на мысль о рецидиве основного заболевания с поражением мозговых оболочек, а отсутствие «конкурирующих» причин наблюдаемых симптомов позволило достаточно быстро поставить правильный диагноз.

Традиционные методы установления диагноза «леptomенингеальный канцероматоз» – результаты МРТ ЦНС и цитологическое исследование ликвора. Реже прибегают к стереотаксической биопсии мозговых оболочек. Первый диагностический шаг для распознавания карциноматоза – МРТ головного и спинного мозга. МРТ следует проводить до исследования спинномозговой жидкости, так как люмбальная пункция вызывает реакцию оболочек и приводит к накоплению ими контрастного вещества, что по данным МРТ-исследования может быть неправильно истолковано. МРТ демонстрирует множественные массы в пределах субарахноидального пространства, гидроцефалию без видимой причины или диффузное леptomенингеальное контрастирование (рисунки 1–3). Рисунок накопления контраста по мягким мозговым оболочкам обозначен термином «*cake icing*» (в пер. с англ. – облепелый торт) или «*zuckerguss*» (в пер. с нем. – сахарная глазурь) и может быть обнаружен как в головном, так и спинном мозге. Рисунок роста леptomенингеальной опухоли представляет собой либо плаstopодобное распространение вдоль поверхности мягкой мозговой оболочки, периодически со вторичной воспалительной реакцией, либо множественные узелки разного размера, расположенные в виде шипов на поверхности головного, спинного мозга и нервных корешков. КТ-исследование, используемое как скрининговый инструмент для выявления метастазов у многих онкологических пациентов, менее чувствительно по сравнению с МРТ, особенно в определении

ЛМК. Результаты КТ с контрастным усилением могут неверно трактовать злокачественный процесс в 1/3 случаев, путая его с другими видами патологии, а в другой трети случаев – неправильно характеризовать леptomенингеальные опухолевые отсевы как интрапаренхимальные. Ложно-негативные результаты КТ связаны с более низким контрастным разрешением по сравнению с МРТ, прилежащими костными структурами и лучевыми артефактами, особенно в задней черепной ямке [17, 18].

К сожалению, обнаружить опухолевые клетки в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) тоже удается далеко не всегда. Считается, что частота обнаружения клеток опухоли в первой пункции не превышает 60%, но повышается до 90%, если проводить цитологическое исследование в трех последовательных порциях ЦСЖ. Цитологические исследования чаще дают положительные результаты, если пробы берут в непосредственной близости от зоны поражения, поэтому если пробы, взятые при люмбальной пункции, негативны, по возможности следует произвести цервикальную или субокципитальную пункцию. Цитологические исследования должны быть основаны на данных цитоспиновых проб, а не окрашенных мазков. Однако примерно у 40% больных, имевших на аутопсии поражение оболочек, в ликворе никогда не обнаруживали опухолевые клетки [19, 20]. В описанном нами клиническом случае № 1, несмотря на выявленные изменения по данным МРТ (контрастное усиление по оболочкам головного мозга), отсутствие опухолевых клеток в ликворе привело к тому, что имеющиеся проявления были расценены как инфекционное поражение оболочек и послужили поводом для проведения активной противоинфекционной, а не противоопухолевой терапии.

Во втором наблюдении немотивированные тошнота и рвота, возникшие спустя более 2 недель после проведения химиотерапии, были расценены как гастродуоденит. К сожалению, о возможности иного генеза этих симптомов (несмотря на наличие ПМ РМС с неудовлетворительным ответом на противоопухолевую терапию и отсутствие эффекта от рутинной противорвотной терапии и терапии гастродуоденита) задумались только после появления явной неврологической симптоматики. Лишь после этого пациенту была выполнена МРТ ЦНС (головной мозг + спинной мозг) с контрастом, по данным которой описана МР-картина диффузного поражения оболочек головного и спинного мозга с признаками вовлечения в процесс вещества головного мозга в лобных и теменных областях, нарастания гидроцефалии, появления очагов по эпендиме. В ЦСЖ обнаружены опухолевые клетки. По данным проведенных обследований и ранее описанной клинической картины установлен диагноз ЛМК. Оба случая

свидетельствуют об отсутствии настороженности в отношении риска развития ЛМК у больных с ПМ РМС.

У пациента № 3 предположение о наличии ЛМК возникло сразу (во многом благодаря тому, что уже был накоплен опыт при наблюдении первых двух пациентов, а также из-за отсутствия явных конкурирующих причин имеющихся клинических проявлений); выполнены стандартные диагностические обследования (МРТ ЦНС, ликворограмма), по данным которых подтверждено диссеминированное поражение оболочек мозга.

К сожалению, стандартного лечения ЛМК не существует ввиду редкости этой патологии, а также явной зависимости вида лечения и его эффективности от варианта опухоли, поразившей оболочки. За исключением высокочувствительных к противоопухолевой терапии заболеваний (острый лимфобластный лейкоз, некоторые лимфомы), лечение лептоменингеальных метастазов в основном паллиативное. С целью сдерживания и временной стабилизации процесса применяют интратекальное и системное введение химиопрепаратов, лучевую терапию [12–14, 21]. В нашем наблюдении у пациента № 1 из-за неправильной трактовки процесса противоопухолевую терапию, направленную на лечение ЛМК, не проводили, так как предполагалось, что проявления обусловлены инфекционным поражением оболочек. Диагноз ЛМК был установлен посмертно. В то же время очевидно, что попытки проведения противоопухолевой терапии в этом случае были бы безуспешны в связи с резистентностью экстракраниальных проявлений заболевания к ранее проведенному лечению (прогрессия опухоли на фоне терапии по протоколу CWS).

Во втором клиническом случае диагностический путь от появления первых симптомов диссеминированного поражения до верификации диагноза ЛМК составил 2 недели, но все же этот диагноз был поставлен прижизненно. К сожалению, попытка интратекального введения метотрексата не дала положительного эффекта, а попытки проведения системной противоопухолевой терапии были признаны нецелесообразными в связи с химиорезистентностью экстракраниальных проявлений опухоли и плохим общим состоянием больной. В результате пациентка скончалась в ближайшие сроки после постановки диагноза ЛМК от его прогрессирования.

В третьем клиническом наблюдении пациент получил комбинированное лечение с использованием системной противорецидивной терапии РМС (терапии 2-й линии) и интратекального введения цитостатиков. Возможность проведения такой терапии была обусловлена относительно удовлетворительным (по сравнению с двумя другими

больными) состоянием, учитывая наличие промежутка между предшествующей терапией и началом лечения ЛМК, а также более ранней постановкой диагноза ЛМК. Лечение привело к значительному улучшению состояния больного, регрессу неврологической симптоматики, уменьшению опухолевого поражения с последующей стабилизацией злокачественного процесса. Очевидно, что этот пациент явно выиграл благодаря попытке проведения противоопухолевой терапии. Однако ключевое преимущество этого больного состоит в том, что его опухоль была химиочувствительна, о чем свидетельствует ответ экстракраниальных проявлений заболевания на инициальную терапию. Скорее всего, именно это (сохранение химиочувствительности опухоли) и обусловило успех терапии на этапе развития ЛМК.

ВЫВОДЫ

ЛМК – нередкий вариант прогрессирования РМС ПМ локализации, однако может длительно оставаться нераспознанным, скрываясь под маской осложнений. Но учитывая ПМ локализацию, любые проявления со стороны ЦНС следует рассматривать как возможное проявление диссеминированного поражения мозговых оболочек. К сожалению, агрессивность и химиорезистентность данного вида прогрессии необратимо ведут к летальному исходу. Однако описанный нами клинический случай, в котором пациент на данный момент жив с контролируемыми проявлениями болезни, свидетельствует о том, что при инициальной химиочувствительности основного заболевания терапия ЛМК может иметь положительный эффект.

Благодарности

Авторы благодарят коллектив отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии: зав. отделением Д.В. Литвинова зам. зав. отделением Е.С. Тютикову врача – детского онколога А.Е. Сысоева врача – детского онколога Н.П. Петрову

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Литература

1. Carli M., Cecchetto G., Sotti G. Soft Tissue Sarcomas In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (Eds). 2004; London. Arnold, 339–70.
2. Miller R.W., Young J.L. Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75: 395–405. DOI: 10.1002/1097-0142.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Ahmedin J. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
4. Yang B.A., Wexler L.H., Meyers P.A., Wolden S.L. Parameningeal Rhabdomyosarcoma: Outcomes and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 61–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.019
5. Grewal J., Harpreet K., Grewal M.D. Leptomeningeal metastasis Copyright© 2001–2018 MedLink Corporation. All rights reserved.
6. Li Y.-S., Jiang B.-Y., Yang J.-J., Tu H.Y., Zhou Q., Guo W.B. Leptomeningeal meta-stases in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2016. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.029.
7. Chan R.C., Wataru W. Parameningeal Rhabdomyosarcoma. *Radiology* 1979 Apr; 131: 211–4. DOI: 10.1148/131.1.211.
8. Kesari S., Batchelor T.T. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin N Am* 2013; 21: 25–66. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00032-4.
9. Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 443–52. DOI: 10.1016/s1474-4422(06)70443-4
10. O'Meara W.P., Borkar S.A., Stambuk H.E., Lymberis S.C. Leptomeningeal metastasis. *Curr Probl Cancer* 2007; 31: 372–424. DOI: 10.1016/j.cuprproblcancer.2007.07.001.
11. Siegal T., Lossos A., Pfeffer M.R. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994; 44: 1463–9. DOI: 10.1212/wnl.44.8.1463.
12. Chamberlain M.C., Kormanik P.A., Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997; 87: 694–9. DOI: org/10.3171/jns.1997.87.5.0694.
13. Berg S.L., Chamberlain M.C. Current treatment of leptomeningeal metastases: systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and symptom management. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 121–46. DOI: 10.1007/0-387-24199-x_8.
14. Berg S.L., Chamberlain M.C. Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 29–40. DOI: 10.1007/s11912-003-0084-9.
15. Leal T., Chang J.E., Mehta M., Robins H.I. Leptomeningeal Metastasis. Challenges in Diagnosis and Treatment. *Current Cancer Therapy Reviews* 2011; 7: 319–27. DOI: 10.2174/157339411797642597.
16. Meazza C., Ferrari A., Casanova M. Evolving treatment strategies for parameningeal Rhabdomyosarcoma: the experience of the istituto Nazionale tumori of milan. Accepted 18 June 2004. Published online 4 November 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/hed.20117
17. Harris P., Diouf A., Guilbert F., Ameer F., Letourneau-Guillon L., Ménard C. Diagnostic Reliability of Leptomeningeal Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *Cureus* 2019 Apr 9; 11 (4): e4416. DOI: 10.7759/cureus.4416
18. Ho-Shin Gwak, Sang Hyun Lee, Weon Seo Park, Sang Hoon Shin, Heon Yoo, Seung Hoon Lee. Recent Advancements of Treatment for Leptomeningeal Carcinomatosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2015; 58: 1. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.1.1
19. Jorda M., Ganjei-Azar P., Nadji M. Cytologic characteristics of meningeal carcinomatosis. Increased diagnostic accuracy using carcinoembryonic antigen and epithelial membrane antigen immunocytochemistry. *Arch Neurol* 1998; 55: 181–4. DOI: 10.1001/archneur.55.2.181
20. Bruna J., Gonzalez L., Miro J., Velasco R., Gil M., Tortosa A. Leptomeningeal carcinomatosis: prognostic implications of clinical and cerebrospinal fluid features. *Cancer* 2009, 115: 381–9. DOI: 10.1002/cncr.24041
21. Le Rhun E., Preusser M., van den Bent M., Andratschke N., Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open* 2019. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000507