

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616-006.328 + 616-006.484.04]:616.831-006:611.81

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС. СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕНИНГИОМЫ

Воинов Н. Е.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.06.2022
и принята к печати 01.07.2022.

РЕЗЮМЕ

В клинике нейрохирургического лечения опухолей головного и спинного мозга все чаще стали встречаться случаи диагностики у пациентов первично-множественных церебральных опухолей различной гистологической структуры.

И хотя такие клинические ситуации по-прежнему очень редки, каждая из них требует персонализированного лечебного подхода, а их тщательное изучение позволит получить новую ценную информацию о биологии канцерогенеза.

В данной статье демонстрируется редкий случай развития у пациента синхронных опухолей ЦНС различной гистологической структуры — глиобластомы и злокачественной менингиомы.

Ключевые слова: анапластическая менингиома, глиобластома, множественные опухоли, опухоль головного мозга, ЦНС.

Для цитирования: Воинов Н.Е. Персонализированный подход в лечении больных с множественными опухолями ЦНС. Случай сочетания глиобластомы и злокачественной менингиомы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):91-96. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96

PERSONALIZED APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE CNS TUMORS. A CASE OF COMBINATION OF GLIOBLASTOMA AND MALIGNANT MENINGIOMA

Voinov N. E.

Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Voinov Nikita E.,
Polenov Neurosurgical Research Institute,
branch of the Almazov National Medical
Research Centre,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Received 10 June 2022; accepted 01 July 2022.

ABSTRACT

In the clinic of neurosurgical treatment of tumors of the brain and spinal cord, more and more cases of diagnosis in patients with primary multiple cerebral tumors of various histological structures began to occur.

And although such clinical situations are still very rare, each of them requires a personalized treatment approach, and their careful study will provide valuable new information about the biology of carcinogenesis.

This article demonstrates a rare case of the development of synchronous CNS tumors of various histological structures (glioblastoma and malignant meningioma) in a patient.

Key words: anaplastic meningioma, brain tumor, CNS, glioblastoma, multiple tumors.

For citation: Voinov NE. Personalized approach in the treatment of patients with multiple CNS tumors. A case of combination of glioblastoma and malignant meningioma. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):91-96. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96

Список сокращений: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЦО — первично-множественные церебральные опухоли, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЦНС — центральная нервная система, ЕМА (epithelial membrane antigen) — эпителиальный мембранный антиген, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, Syn — синаптофизин.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЦО) центральной нервной системы (ЦНС) чрезвычайно редко встречается в нейроонкологической практике (по достаточно примерным данным, около 7 % от всего числа ПМО) [1, 2]. Изучение клинко-эпидемиологических аспектов данных состояний не ведется ни в России, ни за рубежом. А в медицинской литературе описано не так много случаев множественной опухолевой патологии ЦНС. По большей части, при обсуждении мультифокального церебрального опухолевого процесса, речь идет о множественных опухолях одного гистологического типа (менингиома, глиома) либо о различных опухолевых проявлениях наследственных заболеваний (нейрофиброматоз 1 и 2 типа, шванноматоз и т. д.) [3, 4, 5, 6, 7].

Случаи, когда множественные опухоли различных гистологических типов имеют признаки злокачественности, любопытны и в плане изучения причин возникновения заболевания и особенностей канцерогенеза на генетическом и эпигенетическом уровнях, и в силу необходимости разработки индивидуальных подходов к лечению каждого из таких пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2021 года пациент Ш., 76 лет, ощутил «беганье мурашек» и чувство «жжения» в правой половине тела, нарушение речи, после чего у него впервые в жизни возник генерализованный судорожный припадок. Госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При обследовании выполнена компьютерная томография (КТ), а затем магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которых выявлены 2 опухоли (рис. 1):

1) внутримозговая, в области медиальных отделов крыльев основной кости слева размерами 41 x 23 x 18 мм; образование широким матриксом прилегает к твердой мозговой оболочке;

2) опухоль (наиболее вероятно, глиального ряда) левой височной и лобной долей, размерами 42 x 38 x 34 мм, имеющая выраженную зону перифокального отека, зону некроза в центре и неоднородно накапливающая контрастное вещество.

Пациент принимает дексаметазон в дозировке 4 мг два раза в сутки. Антиконвульсантную терапию не получает. При поступлении в клинику: сознание ясное, память снижена — сведения о течении болезни сообщает не четко. Не критичен к тяжести своего заболевания, к осмотру относится несколько негативно. По шкале Карновского 70 %. Считает себя правой, пробы выполняет как амбидекстр. Частичный птоз слева, зрачки одинакового размера, не доводит левое глазное яблоко кнаружи при крайнем отведении, нистагма нет. Нарушений чувствительности на лице не выявлено. Сглажена правая носогубная складка. Глотание не нарушено. Язык по средней линии. Силовых парезов в конечностях не выявлено. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Глубокие рефлексy средней живости D>=S. Нарушений болевой и глубокой чувствительности, менингеальных симптомов не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Застойных явлений на глазном дне не обнаружено.

По данным электроэнцефалографии выявлены выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, неспецифическая очаговая патологическая активность в левой височной области, а также единичная эпилептиформная активность в правой височной области (по типу «острая медленная волна»).

Принимая во внимание отсутствие стандартов оказания нейрохирургической помощи больным с подобным множественным поражением ЦНС, было решено провести одномоментное удаление обеих опухолей из одного нейрохирургического доступа (учитывая анатомическую доступность).

Пациенту выполнена комбинированная операция: краниотомия в левой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухолей — менингиомы крыльев основной кости слева (степень радикальности Simpson II) и внутримозговой опухоли левой височной доли (глиобластомы) с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и УЗ-навигации.

Гистологическая характеристика:

1. Менингиома. Опухоль из арахноидэндотелия, формирующая периваскулярные псевдорозетки, характеризующаяся утратой «сплоченности» опухолевых клеток и их разделением на самостоятельные дольки. Выявляются очаги с повышенной клеточностью, представленные овоидными клетками

с округлыми пузырьковидными ядрами и отчетливыми ядрышками, часть клеток — с глобулярными перинуклеарными включениями. Клеточно-ядерный полиморфизм выражен умеренно. Фокально отмечается утрата экспрессии эпителиального мембранного антигена (ЕМА). Отмечается умеренный ангиоматоз, очаги пролиферации эндотелия, полнокровие сосудов. Митотическая активность умеренная: 1 митоз на 10 полей зрения при $\times 400$ увеличении. Выявлены очаги некрозов. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена низкая пролиферативная активность опухоли (индекс пролиферативной активности по Ki67 составил 1–2 %, очаги повышения до 4 %), фокальная утрата экспрессии ЕМА.

2. Глиобластома. Плотноклеточная, диффузно растущая глиальная опухоль (цитоплазма GFAP +),

состоящая из крупных клеток с преимущественно округлыми ядрами с четким ядрышком, расположенными на фибриллярном фоне. Отмечается умеренно выраженный клеточно-ядерный полиморфизм. Также в структуре опухоли выявлены немногочисленные двоядерные клетки, единичные митозы, в том числе атипические, персистирующие нейроны. Пролiferация эндотелия сосудов с формированием клубочков, крупные очаги ишемических некрозов.

При проведении иммуногистохимического исследования пролиферативная активность Ki67/MIB1 10 %. Syn (++) — нейропиль, персистирующие нейроны. GFAP (+++) — диффузное позитивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток. CD34 (++) — позитивное мембранное окрашивание эндотелия сосудов.

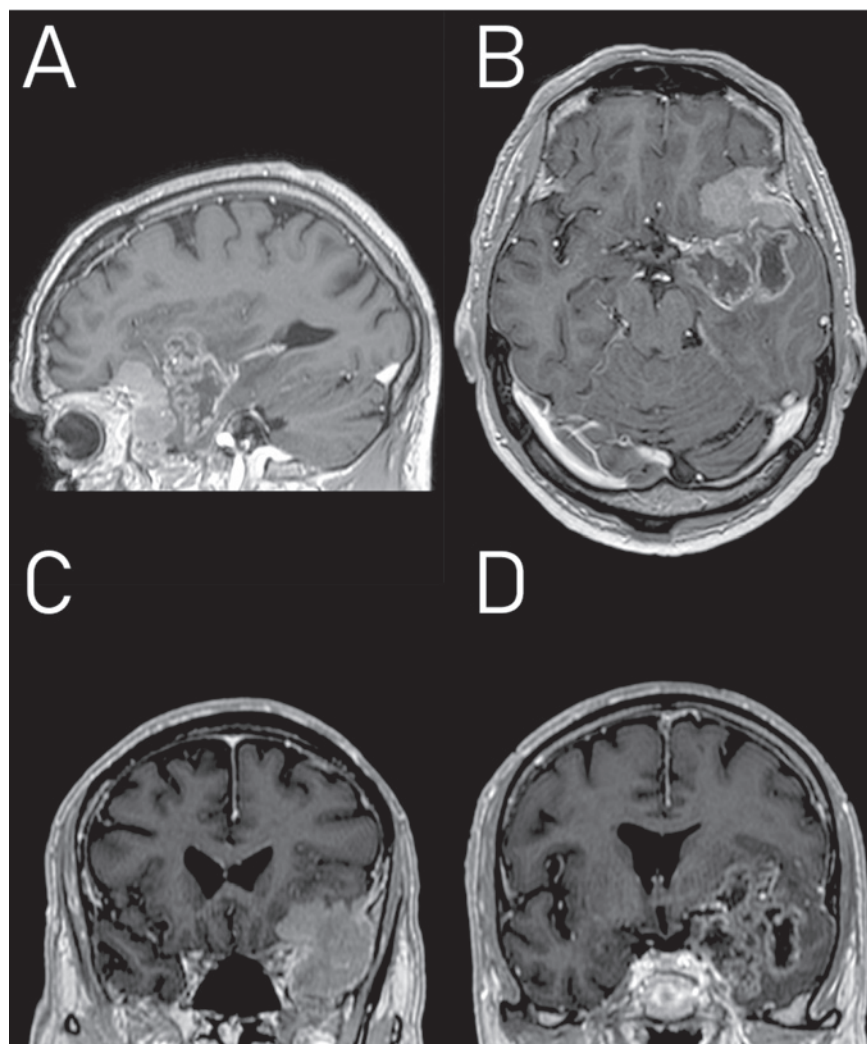


Рис. 1. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной (а), аксиальной (b) и коронарной (с, d) проекциях. Визуализируются множественные опухоли с различными характеристиками сигнала и отличающиеся типом и интенсивностью накопления контрастного вещества: менигиома крыльев основной кости слева и опухоль глиального ряда левой височной доли

Таким образом, у пациента имеются синхронные первично-множественные злокачественные опухоли ЦНС различной гистологической структуры: папиллярная менигиома с низкой пролиферативной активностью (Ki-67/MIB1 1–2 %, очаг до 4 %), ICD-O code 9538/3, grade III; глиобластома с высокой пролиферативной активностью (Ki-67/MIB1 до 10 %) NOS. ICD-O code 9440/3, grade IV.

Пациент выписан из клиники с рекомендациями проведения адъювантной химио- и лучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первично-множественные опухоли принято разделять по времени выявления на синхронные (между выявлением опухолей проходит < 3 мес.), метасинхронные (между выявлением опухолей проходит > 3 мес.), синхронно-метасинхронные и метасинхронно-синхронные [8].

Первично-множественные опухоли ЦНС вызывают большие проблемы в установке топического диагноза уже при первом знакомстве с пациентом. Современные методы нейровизуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) позволяют поставить предварительный (точный в 90 % случаев) диагноз, вопрос тактики лечения (в первую очередь, хирургического) должен решать нейрохирург. Как правило, опухоли или удаляются одномоментно (если представляется такая возможность), или вначале резецируется опухоль, вызывающая угрозу жизни пациента или наиболее выраженный неврологический дефицит.

В литературе описано значительное число случаев развития множественных менигиом различной степени злокачественности [9, 10], множественных глиобластом [11], неврином. Большинство из них укладываются в представления о таких известных ранее состояниях, как менингематоз, факотоз, синдромы Ли-Фраумени, Тюрко, описанный недавно синдром DICER1, и других [12, 13]. В детской практике описаны наследственные опухолевые синдромы, проявляющиеся множественным поражением ЦНС [14]. Однако в настоящее время публикуется все больше данных о появлении новых, ранее не описанных, сочетаниях *различных* опухолей ЦНС, считавшихся до этого момента случайными совпадениями. Накопление таких данных требует более глубокого анализа причин развития множественной онкологической патологии ЦНС, в том числе молекулярно-генетических особенностей канцерогенеза, а также применения омиксных технологий в диагностике, разработки современных и эффективных схем лечения, опирающихся на персонализированный подход в каждом конкретном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует ни классификации, ни общепринятых подходов к терапии ПМЦО, что диктует необходимость использования персонализированного подхода в определении тактики лечения данной группы пациентов. Для получения большего количества данных требуется ведение открытых статистических отчетов о распространенности опухолей ЦНС, в том числе о новых случаях первично-множественных церебральных опухолей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование проведено без спонсорской поддержки. / The study was performed without external funding.

Информированное согласие / Informed consent

Исследование обезличено, и информированное согласие не требуется. / The study is anonymized and informed consent is not required.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Лавровский П.В., Нечаева А.С., Потемкина Е.Г., Олюшин В.Е., Бахтмёр Б. Первично-множественные церебральные опухоли различной гистологической структуры (описание клинических случаев) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2020. № 1(12). С. 55–63.
2. Кулешова К.А., Ведерников А.А., Мамедова А.А., Молокова О.А. / Первично-множественные опухоли // Университетская медицина Урала. — 2016. — № 2. — С. 29–30.
3. Скляр С.С. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивный период у пациентов с первичной глиобластомой в Эру современной химиолучевой терапии / А. Ю. Улитин, М. В. Мацко и др. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — 2021. — Т. 13. — № 2. — С. 125–132.
4. Сафаров Б.И. Синхронные и метасинхронные метастатические опухоли головного мозга / Б. И. Сафаров, В. Е. Олюшин // Трансляционная медицина. — 2015. — № S2. — С. 98–99.
5. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы) / С. А. Мельченко, А. Ю. Улитин,

В. Е. Олюшин, Б. И. Сафаров // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — 2013. — Т. 5. — № 1. — С. 75–79.

6. Shieh LT, Guo HR, Chang YK, Lu NM, Ho SY / Clinical implications of multiple glioblastomas: An analysis of prognostic factors and survival to distinguish from their single counterparts // J Formos Med Assoc. — 2020 Mar. — 119(3):728–734. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.08.024. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31515159.

7. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, Cooper DN, Upadhyaya M / The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers / Hum Genomics. — 2017 Jun. — 21;11(1):13. DOI: 10.1186/s40246-017-0109-3. PMID: 28637487; PMCID: PMC5480124.

8. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) // Медицинская визуализация. 2015. (6). С. 93–102.

9. Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Забродская Ю.М. Гигантские первично-множественные внутричерепные опухоли (менингиома и параганглиома) // Нейрохирургия. 2005. (3). С. 53–56.

10. Куканов К.К. Хирургическое лечение пациентов с менингиомами области большого затылочного отверстия: ближайшие и отдаленные результаты / К. К. Куканов, М. М. Тастанбеков, В. Е. Олюшин, С. В. Пустовой // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. — СПб.: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. — С. 237–238.

11. Jaskólski D, Zawirski M, Wiśniewska G, Papierz W. A case of multicentric glioma of cerebellum and brain. // Zentralblatt fur Neurochirurgie. 1988. № 2(49). С. 124–7.

12. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. // Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2014. № 1(30). С. 47–64. DOI:10.1007/s00381-013-2309-z.

13. Pan E. Primary Neoplasms of the Central Nervous System // Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. BC Decker Inc, 2003.

14. Sourty B, Rousseau A. Prédisposition héréditaire aux tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique / Hereditary predisposition to tumors of the central and peripheral nervous systems / Ann Pathol. — 2020 Apr. — 40(2):168–179. French. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.02.019. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192808.

Информация об авторах:

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Voinov Nikita E., neurosurgeon of Polenov Neurosurgical Research Institute, resident of the Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology of IME Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, WCRC “Center for Personalized Oncology”.