

Клинический случай №29
Лептоменингеальный канцероматоз при BRCA1-
ассоциированном раке яичников. С56

Введение

Пациентка **62 лет** поступила в отделение нейрохирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с диагнозом: **BRCA1-ассоциированный рак яичников pT3cN0M0**. Состояние после комбинированного лечения в 2016–2018 гг. Прогрессирование заболевания в 2019 г.: множественные метастазы в головном мозге; канцероматоз оболочек головного мозга.

- В 2016 г. по поводу рака яичников (серозный рак) проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии (Паклитаксел + Карбоплатин), экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, после хирургического лечения проведено еще 5 курсов химиотерапии по схеме: Паклитаксел + Карбоплатин до октября 2016 г.
- Прогрессирование заболевания в апреле 2017 г.: метастазы в культе влагалища, подвздошных лимфатических узлах, печени.
- С мая по сентябрь 2017 г. проведено 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии по схеме: Паклитаксел + Карбоплатин + Бевацизумаб, далее до января 2019 г. проводилась поддерживающая терапия Бевацизумабом, отмечен полный эффект после проведенного лечения.

Анамнез

- В июле 2019 г. появились **жалобы на головные боли, головокружение**, снижение остроты зрения на оба глаза, шаткость при ходьбе.
- При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены метастазы в веществе головного мозга (не менее 9 очагов от 0,6 до 1,5 см, а также накопление контрастного препарата оболочками головного мозга), при МРТ спинного мозга патологических изменений не выявлено.
- В отделении нейрохирургии пациентке выполнена диагностическая люмбальная пункция. Цитологическое заключение: **метастатическая аденокарцинома**. При разведении 5 мл материала по 100 мкл и просмотре препаратов при увеличении в 100 раз (объектив на $\times 10$) количество опухолевых клеток в одном препарате составило от 43 до 70.

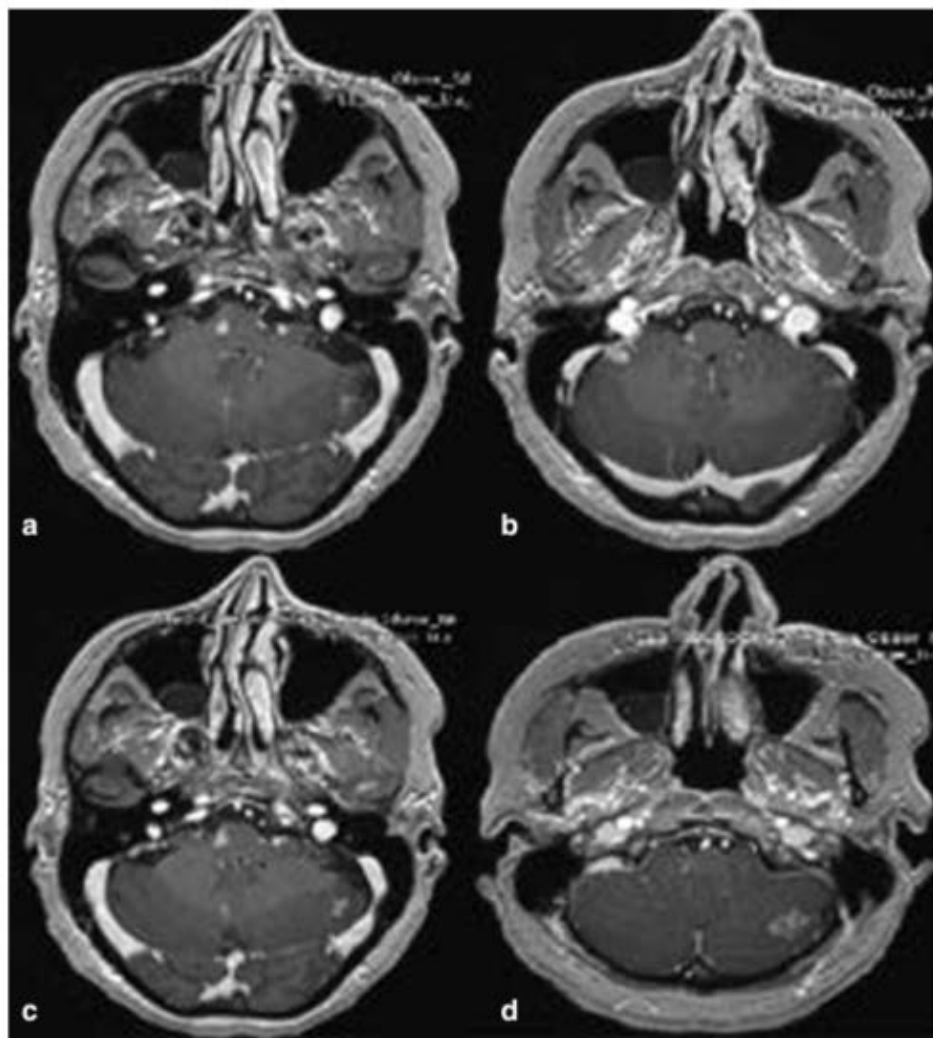


Рис. 1. На серии МР-томограмм с внутривенным контрастированием (режим T1, аксиальная проекция): а – метастаз в варолиевом мосту справа до 0,6 см; б – метастаз в области правого мостомозжечкового угла до 1,2 см; с – метастазы в варолиевом мосту и в правой гемисфере мозжечка до 0,6–0,9 см; д – метастаз в левой гемисфере мозжечка до 1,5 × 1,1 см.

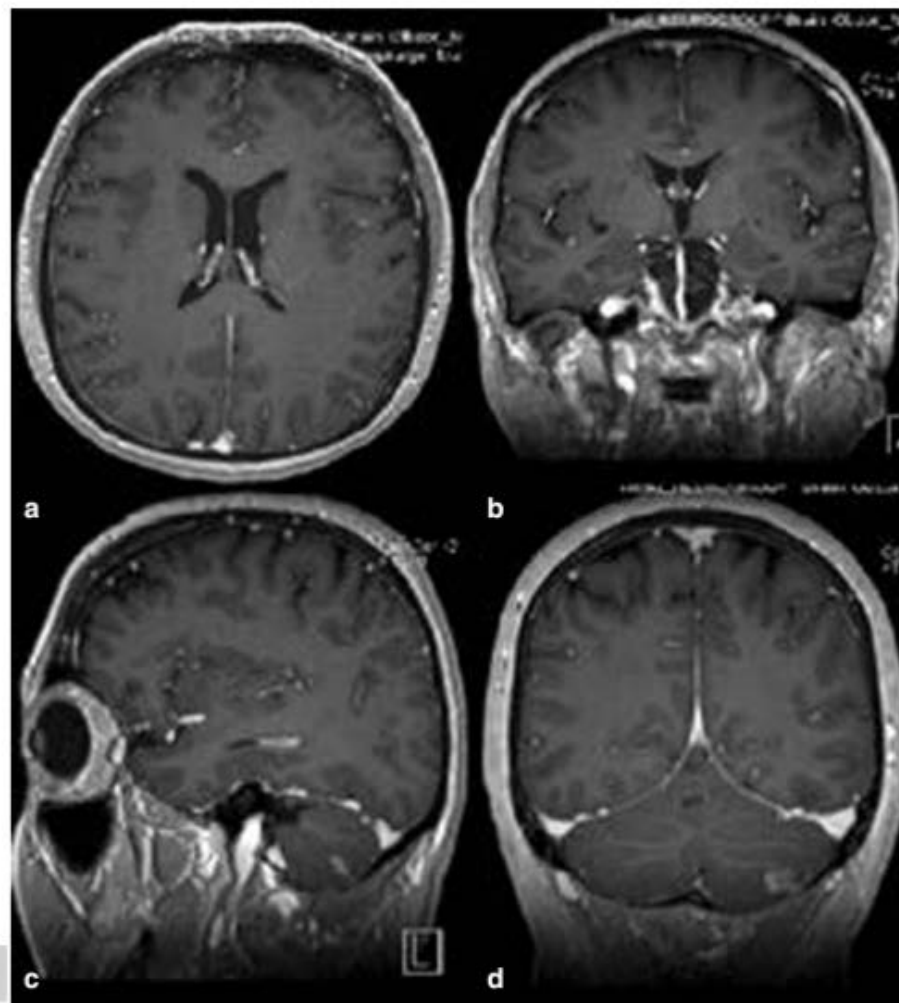


Рис. 2. На серии МР-томограмм с внутривенным контрастированием (режим T1, аксиальная, фронтальная и сагиттальная проекции): а–д – отмечается интенсивное контрастирование мозговых оболочек в области фалькса и намента мозжечка.

Цитологическое исследование

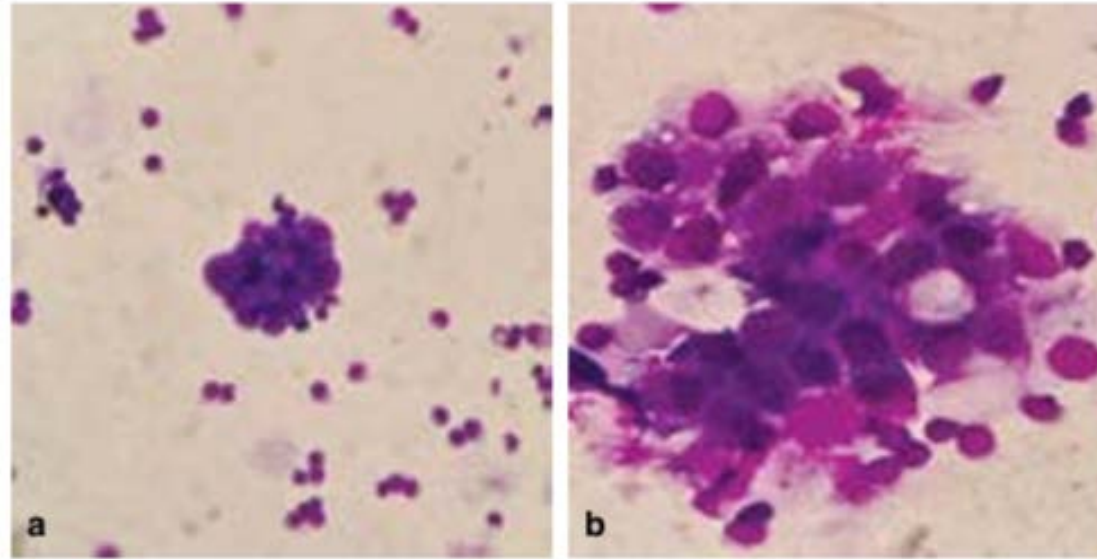


Рис. 3. Клетки метастаза рака яичника в ликворе, полученном до начала терапии. Цитологические препараты. Окраска по Лейшману. а – $\times 400$, б – $\times 1000$. а, б – цитологическая картина представлена достаточно клеточными комплексами рака с выраженным полиморфизмом, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и признаками железистой дифференцировки.

Fig. 3. Metastatic ovarian cancer cells in the cerebrospinal fluid obtained before the start of treatment. Cytological preparations. Leishman staining. a: $\times 400$, b: $\times 1000$. a, b – cytological picture is represented by sufficient tumor cells with pronounced polymorphism, high nuclear/cytoplasmic ratio, and signs of glandular differentiation.

Иммуноцитохимическое исследование

- Иммуноцитохимическое исследование спинномозговой жидкости: экспрессия CK7, WT1, СА125 положительная, учитывая данные анамнеза, цитоморфологию и иммунофенотип опухоли, найденные в полученном материале изменения соответствуют **метастазу рака яичника**.

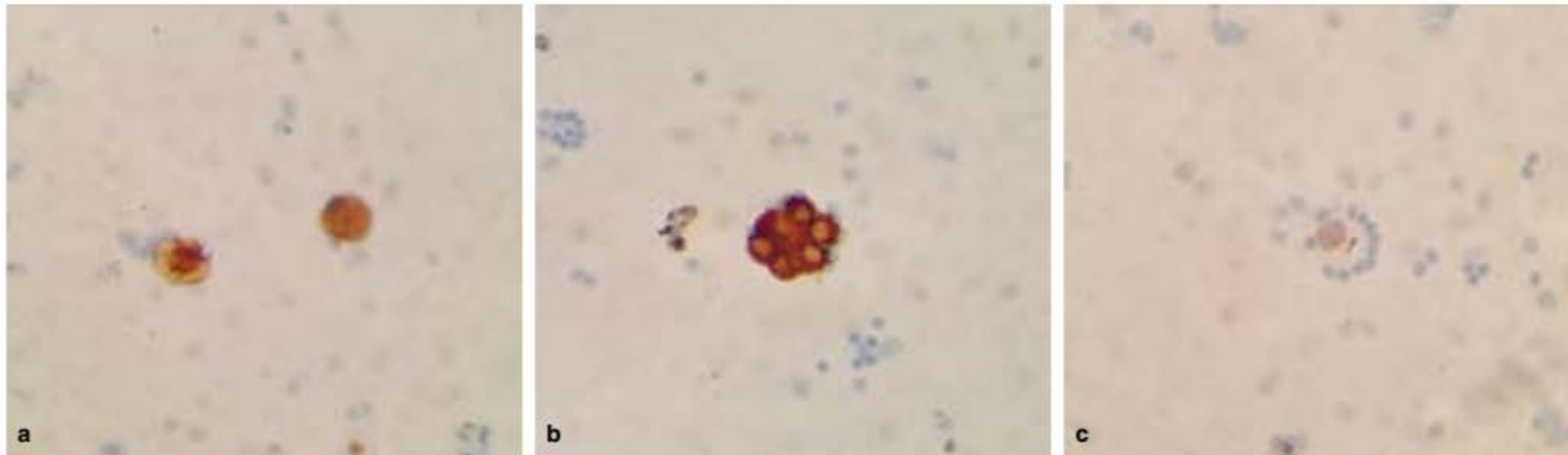


Рис. 4. Клетки метастаза рака яичника в ликворе, полученном до начала терапии. Цитологические препараты. Иммуноцитохимическое окрашивание. а, b, с – $\times 400$. В исследовании использовались следующие моноклональные кроличьи антитела: CK7, (Cell Marque, 0V-TL 12/30, разведение 1:100–1:500), СА-125 (Cell Marque, OC125, разведение 1:100–1:500), WT1 (Cell Marque, 6F-H2, разведение 1:100–1:500). а – положительная экспрессия CK7 во всех опухолевых клетках. б – выраженная экспрессия СА-125 во всех опухолевых клетках. с – слабо-положительная экспрессия WT1 в части клеток опухоли.

Тактика

- Согласно решению консилиума с участием нейрохирургов, радиотерапевта и химиотерапевта проведено лечение по схеме: 3 курса противоопухолевой лекарственной терапии: Оксалиплатин 130 мг/м² + Бевацизумаб 7,5 мг/кг, курсы 1 раз в 3 недели.
- Лучевая терапия на весь объем головного мозга: разовая очаговая доза – 3 Гр, суммарная очаговая доза – 30 Гр.
- При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечена положительная динамика: в веществе головного мозга часть ранее выявленных очагов перестала определяться, другая часть уменьшилась в размерах: от 0,6 до 1,0 см (ранее от 0,6 до 1,5 см). Сохраняется слабое накопление контрастного препарата оболочками головного мозга.

МРТ после лечения

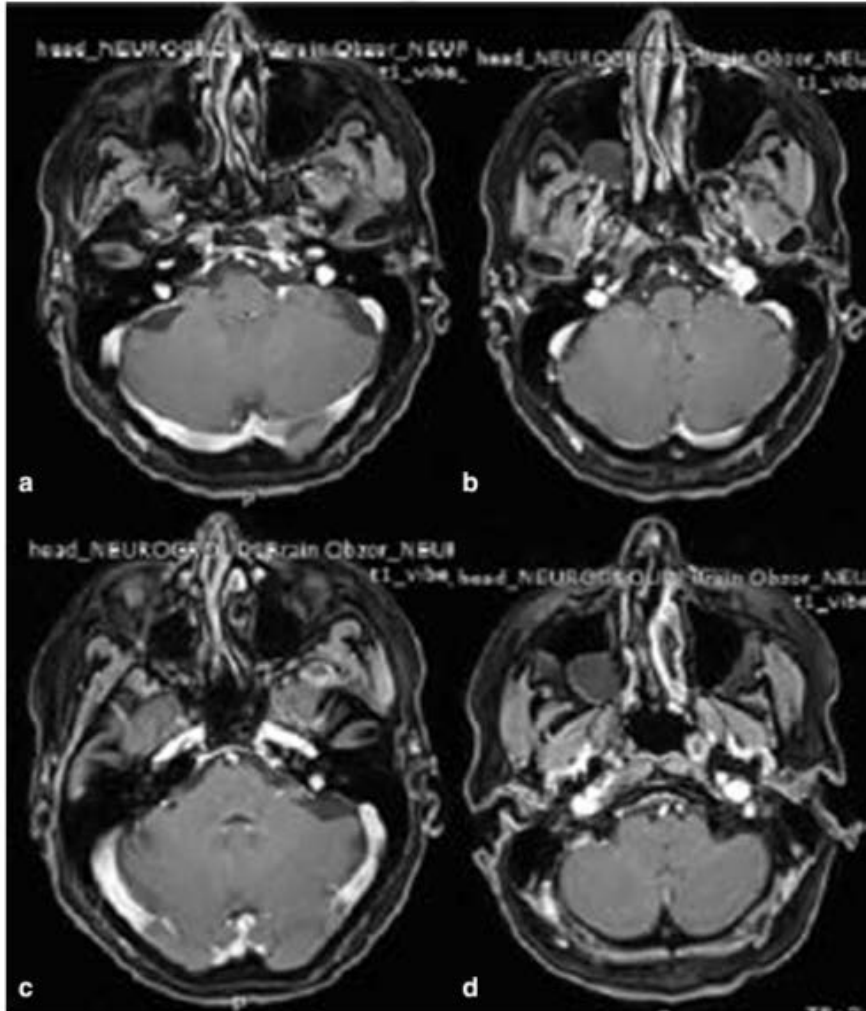


Рис. 5. На серии МР-томограмм с внутривенным контрастированием (режим Т1, аксиальная проекция): а – метастаз в варолиевом мосту справа при настоящем исследовании не определяется; б – метастаз в области правого мосто-мозжечкового угла при настоящем исследовании не определяется; с – метастазы в варолиевом мосту и правой гемисфере мозжечка при настоящем исследовании не определяются; д – метастаз в левой гемисфере мозжечка при настоящем исследовании не определяется.

Цитологическое исследование

- Пациентке выполнена повторная люмбальная пункция с цитологическим исследованием спинномозговой жидкости (количественный анализ).
- Цитологическое заключение: обнаруженные в полученном материале изменения соответствуют метастазу аденокарциномы рака яичника.
- При разведении 5 мл материала по 100 мкл и просмотре препаратов при увеличении в 100 раз (объектив на $\times 10$) количество опухолевых клеток в одном препарате составило от 33 до 46 (по сравнению с предыдущим цитологическим исследованием отмечается положительная динамика).
- Клинически отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита (регрессировали головные боли, головокружение, частично – координаторные нарушения).
- Пациентке продолжено проведение противоопухолевой лекарственной терапии по прежней схеме.

Цитологическое исследование

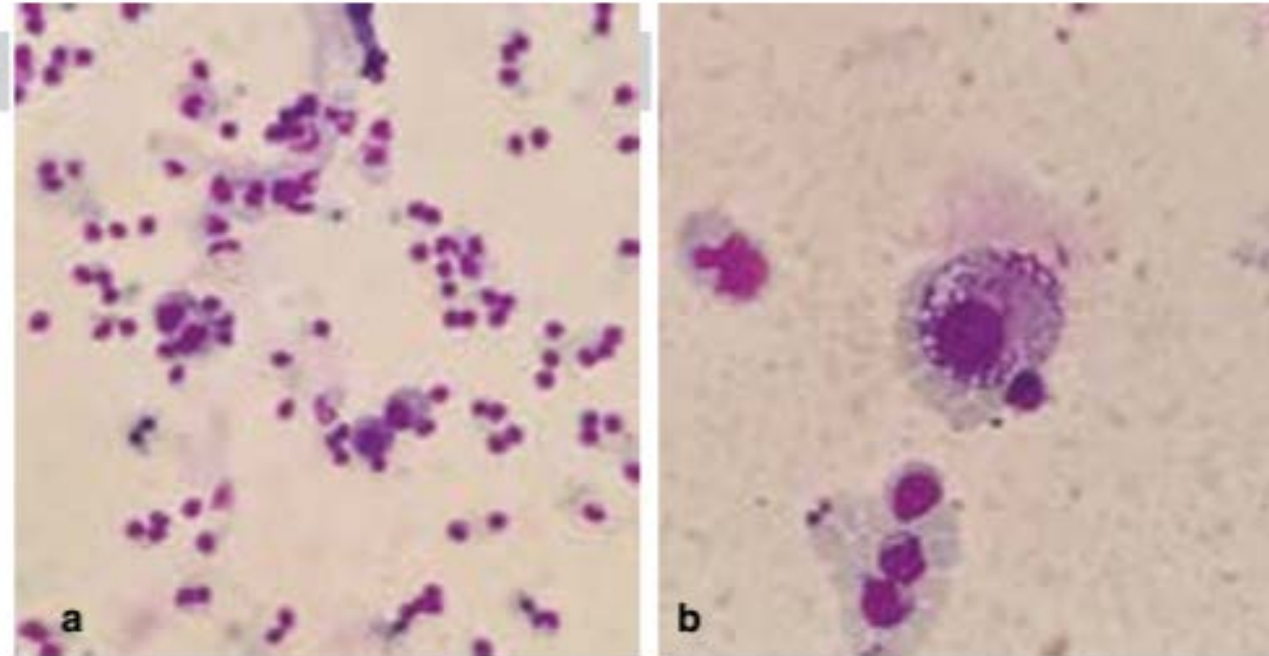


Рис. 6. Клетки метастаза рака яичника в ликворе, полученном после проведения первого курса лечения. Цитологические препараты. Окраска по Лейшману. а – $\times 400$. б – $\times 1000$. а, б – цитологическая картина представлена немногочисленными клетками рака с преимущественно разрозненным расположением.

МРТ после 6 курсов терапии

- При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением после 6-го курса противоопухолевой лекарственной терапии отмечена положительная динамика: ранее выявленные метастазы в веществе головного мозга регрессировали.
- Сохраняется слабое накопление контрастного препарата оболочками головного мозга.

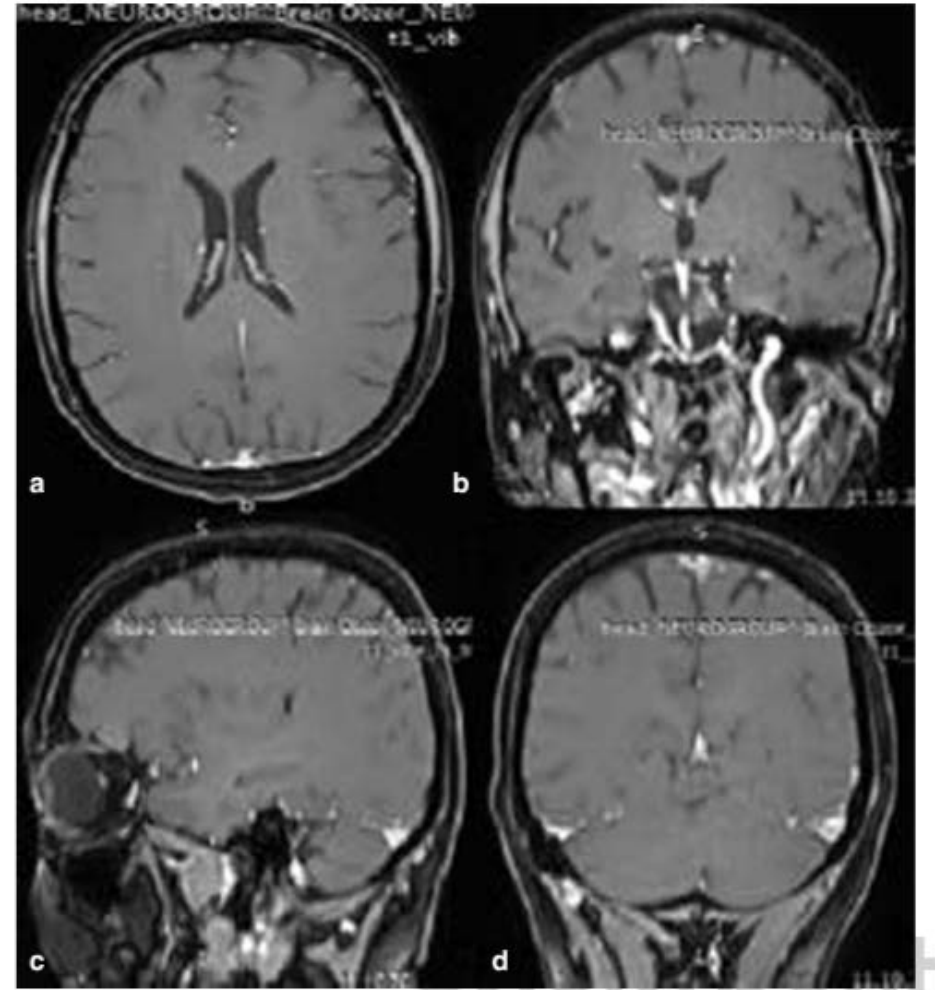


Рис. 7. На серии МР-томограмм с внутривенным контрастированием (режим T1, аксиальная, фронтальная и сагиттальная проекции): а–д – отмечается уменьшение интенсивности контрастирования мозговых оболочек в области фалькса и намета мозжечка.

Цитологическое исследование после 6 курсов терапии

- При проведении люмбальной пункции в эти же сроки отмечена отрицательная динамика.
- Цитологическое заключение: найденные в полученном материале изменения соответствуют метастазу аденокарциномы яичника. При разведении 5 мл материала по 100 мкл и просмотре препаратов при увеличении в 100 раз (объектив на $\times 10$) количество опухолевых клеток в одном препарате составило до 1500 (по сравнению с предыдущим цитологическим исследованием отмечается **выраженная отрицательная динамика**).
- Макроскопически: цвет ликвора мутно белый из-за наличия большего количества лизированных клеток в виде хлопьев.

Цитологическое исследование после 6 курсов терапии

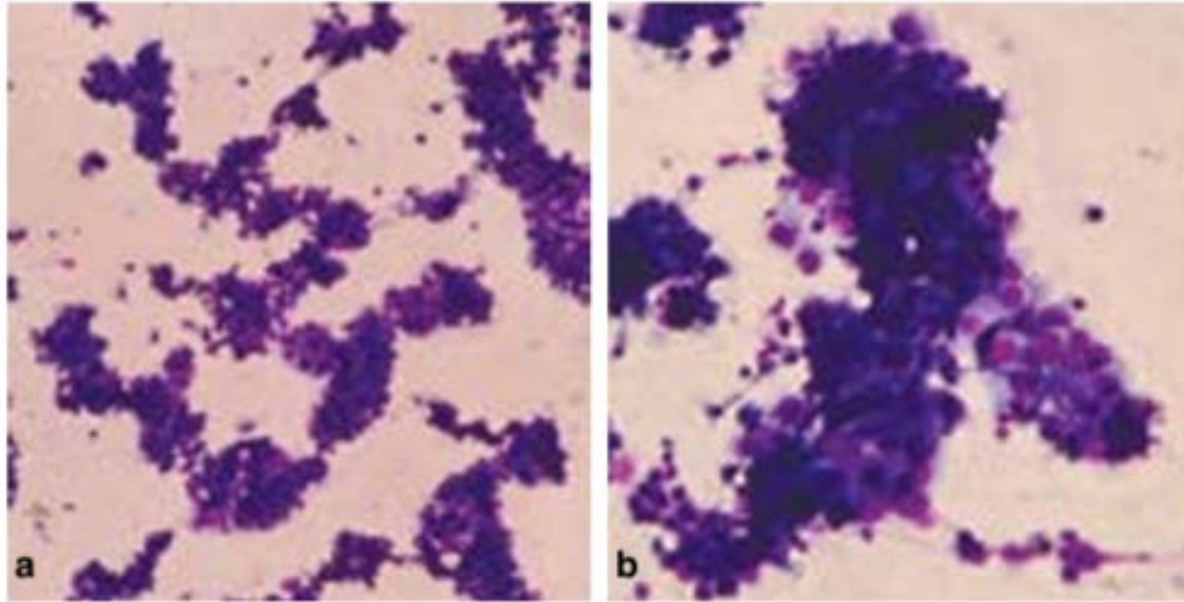


Рис. 8. Клетки метастаза рака яичника в ликворе, полученном после шестого курса лечения. Цитологические препараты. Окраска по Лейшману. а – $\times 400$. б – $\times 1000$. а, б – цитологическая картина представлена многочисленными комплексами клеток рака. Часть клеточных элементов дегенеративно изменена и полуразрушена.

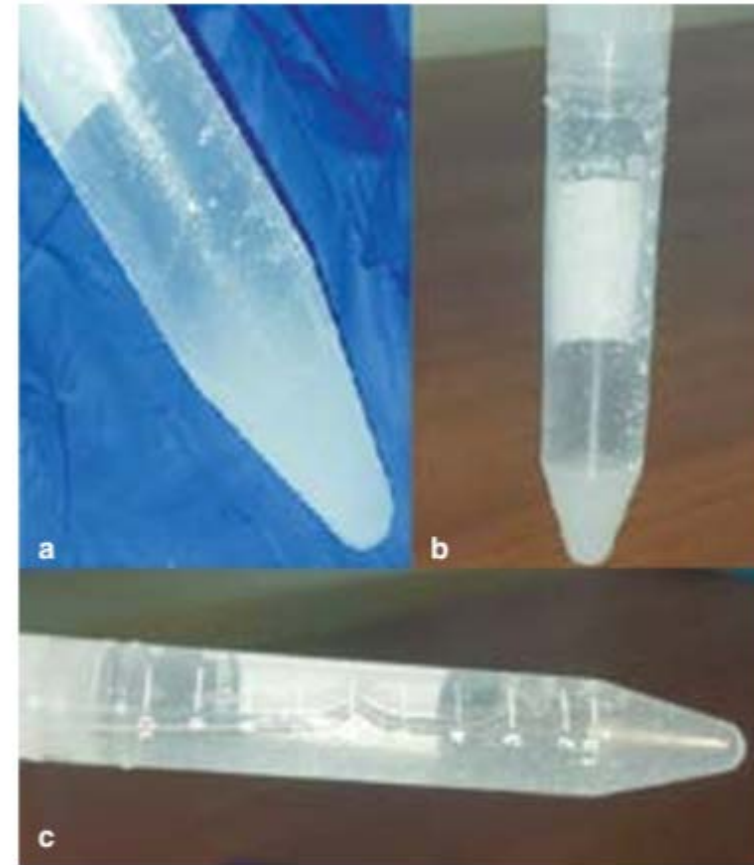


Рис. 9. Спинномозговая жидкость: а, б – непосредственно после пункции: цвет мутно-белый из-за наличия большого количества лизированных клеток в виде хлопьев, которые также определяются на внутренних стенках пробирки; с – через 15 мин после люмбальной пункции: спинномозговая жидкость более прозрачная вследствие образования осадка.

Исход

- Согласно решению консилиума пациентке назначена третья линия химиотерапии Топотеканом.
- Однако после проведения 1-го курса химиотерапии отмечено ухудшение состояния пациентки в виде нарастания неврологического дефицита (усиление интенсивности головных болей, головокружения, координаторных нарушений).
- Далее состояние пациентки прогрессивно ухудшалось до летального исхода.
- Продолжительность жизни пациентки после выявления метастатического поражения ЦНС составила 8 мес.

Обсуждение

- **Канцероматоз оболочек ЦНС** является осложнением опухолевого процесса, характеризующимся, как правило, неблагоприятным прогнозом. Частота развития ЛК составляет примерно 5–10%.
- В большинстве случаев ЛК диагностируется у пациентов с опухолями молочной железы, легкого, меланомы. Некоторые авторы сообщают о высоком риске развития ЛК у пациентов с наследственными мутациями в генах BRCA1/2.
- Пациенты с лептоменингеальным канцероматозом (ЛК) имеют **неблагоприятный прогноз**, и, как правило, медиана выживаемости после постановки диагноза составляет 1–2 мес.
- При ЛК опухолевые клетки через спинномозговую жидкость распространяются по всему субарахноидальному пространству, вызывая **проявления** основных синдромов, характерных для **клинической картины менингита**.

Обсуждение

- **Диагностика** у пациентов с ЛК включают такие методы, как цитологическое исследование спинномозговой жидкости, МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением.
- Системная противоопухолевая лекарственная терапия, лучевая терапия и интратекальная химиотерапия по отдельности или в комбинации являются основными **методами лечения** данной категории пациентов.

Авторы

Н.В.Севян - Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва, Российская Федерация; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

Л.Я.Фомина - Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва, Российская Федерация;

Д.Р.Насхлеташвили - Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва, Российская Федерация;

Е.В.Прозоренко - Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

А.А.Митрофанов - Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва, Российская Федерация.

Источник: Лептоменингеальный канцероматоз при БЯСД1-ассоциированном раке яичников / Н. В. Севян, Л. Я. Фомина, Д. Р. Насхлеташвили [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 141-148. – DOI 10.20953/1726-1678-2023-3-141-148. – EDN LJHZUP.