

# Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением

А.Д. Родина<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1-3</sup>, Т.В. Горбунова<sup>1-3</sup>, А.С. Крылов<sup>1</sup>,  
А.Л. Кашанина<sup>1</sup>, О.А. Меркулов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

**Введение.** Опухоли мягких тканей составляют до 8 % всех злокачественных новообразований у детей. Согласно международной гистологической классификации зарегистрировано около 150 различных морфологических вариантов опухолей мягких тканей, из них 45 % приходится на рабдомиосаркому (РМС). Чаще всего она возникает в раннем детском возрасте — средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 5 лет. Показатель заболеваемости РМС — 0,9 на 100 тыс. детского населения. В 25 % случаев при инициальной диагностике выявляется отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг, в 8 % — лептоменингеальное метастазирование. По данным межгрупповой исследовательской группы по изучению РМС, более чем у 7 % пациентов с РМС параменингеальной локализации развивается лептоменингеальное метастазирование.

**Цель исследования** — сообщить о частоте встречаемости, прогнозе лептоменингеального метастазирования и результатах лечения детей с интракраниальным распространением РМС.

**Материалы и методы.** В исследование включены 45 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, которым проводилось специальное лечение в период с 2003 по 2020 г. В исследование вошли 6 (20 %) больных, у которых опухоль развивалась в раннем детском возрасте (до 3 лет). Среди включенных в исследование преобладали мальчики — 25 (55,5 %). Первичная опухоль распространялась в орбиту в 7 (15 %) случаях, основание черепа — в 7 (15 %), среднее ухо — в 4 (8 %), носоглотку — в 3 (6 %) наблюдениях, поражение вещества головного мозга отмечалось у 16 (35 %) больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) определялись у 7 (15 %) пациентов, множественные метастатические поражения костей и костного мозга — у 4 (9 %), лептоменингеальные метастазы — у 2 (4 %). Лекарственное лечение согласно протоколам, утвержденным на ученом совете НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, получили 45 (100 %) пациентов. Лучевая терапия проводилась 33 (74 %) больным, при этом на первичную опухоль подвели суммарную очаговую дозу (СОД) 50 Гр. Пораженные ЛУ шеи облучались у 10 (23 %) пациентов в СОД 45,0 Гр. Хирургическое лечение получили 15 (34 %) пациентов. Многокомпонентное лечение проведено 15 (34 %) больным.

**Результаты.** За период наблюдения от 12 мес до 14 лет жив 21 (49 %) пациент. Умер от прогрессии опухоли 21 (51 %) больной, от осложнений специального лечения — 1 (2 %).

**Выводы.** Лечение данной группы пациентов, в основу которого входит полихимиотерапия, дополняемая интратекальным введением противоопухолевых препаратов и проведением краниоспинального облучения, — одна из актуальных проблем детской онкологии. Разработка новых методов лечения требует мультидисциплинарного подхода, чтобы добиться значительного улучшения выживаемости детей с лептоменингеальными метастазами РМС параменингеальной локализации.

**Ключевые слова:** рабдомиосаркома, дети, химиотерапия, интратекальная химиотерапия, краниоспинальное облучение, лептоменингеальные метастазы

**Для цитирования:** Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Меркулов О.А., Варфоломеева С.Р. Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):27–36.

## Информация об авторах

А.Д. Родина: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Т.В. Горбунова: к.м.н., главный врач и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: wasicso@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru  
О.А. Меркулов: д.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8533-0724>  
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, подготовка обзора тематической литературы, формирование статьи и ее написание  
В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование статьи  
Т.В. Горбунова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование  
А.С. Крылов: проведение, интерпретация описания скитинграфии  
А.Л. Кашанина: интерпретация описания МРТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями  
О.А. Меркулов: хирургическое сопровождение пациента  
С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование

## Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread

A.D. Rodina<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1-3</sup>, T.V. Gorbunova<sup>1-3</sup>, A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.L. Kashanina<sup>1</sup>, O.A. Merkulov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Introduction.** Soft tissue tumors account for up to 8 % of all malignant neoplasms in children. According to the international histological classification, about 150 different morphological variants of soft tissue tumors have been registered, of which 45 % are rhabdomyosarcoma (RMS). Most often, RMS occurs in early childhood – the average age of patients at the time of diagnosis is 5 years. The incidence rate of RMS is 0.9 per 100,000 children. In 25 % cases, the initial diagnosis reveals distant metastasis to the lungs, bones, bone marrow, and 8 % – leptomeningeal metastasis. More than 7 % of patients with localized parameningeal RMS develop leptomeningeal metastasis, according to the Rhabdomyosarcoma Study Group.

**Purpose of the study** – report the incidence, prognosis of leptomeningeal metastasis and treatment outcomes in children with intracranial spread of RMS.

**Materials and methods.** The study included 45 patients aged 1 to 17 years with a diagnosis of RMS of parameningeal localization with intracranial spread, who received special treatment from 2003 to 2020. The study included 6 (20 %) patients in whom the tumor developed in early childhood (up to 3 years). The boys predominated – 25 (55.5 %) in the study. The primary tumor spread to the orbit in 7 (15 %) cases, the skull base in 7 (15 %) cases, the middle ear in 4 (8 %) cases, the nasopharynx in 3 (6 %) cases, and the brain substance was affected in 16 (35 %). Metastases in regional lymph nodes were determined in 7 (15 %) patients. Multiple metastatic lesions of bones and bone marrow – 4 (9 %) cases, leptomeningeal metastases – in 2 (4 %). 45 (100 %) patients received drug treatment according to the protocols approved by the Academic Council of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Radiation therapy was performed in 33 (74 %) patients, while total focal dose of 50 Gy was administered to the primary tumor. Affected lymph nodes of the neck were irradiated in 10 (23 %) patients, total focal dose is 45.0 Gy. Surgical treatment was performed in 15 (34 %) patients. Multicomponent treatment was performed in 15 (34 %) patients.

**Results.** During the observation period from 12 months to 14 years, 21 (49 %) patients are alive. 21 (51 %) patients died from tumor progression, 1 (2 %) died from complications of special treatment.

**Conclusions.** The treatment of this group of patients is one of the urgent problems of pediatric oncology, which is based on polychemotherapy, supplemented by intrathecal administration of anticancer drugs and craniospinal irradiation. The development of new therapies requires a multidisciplinary approach to achieve a significant improvement in the survival of children with leptomeningeal metastases RMS of parameningeal localization.

**Key words:** rhabdomyosarcoma, children, chemotherapy, intrathecal chemotherapy, craniospinal irradiation, leptomeningeal metastases

**For citation:** Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Kashanina A.L., Merkulov O.A., Varfolomeeva S.R. Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):27–36.

#### Information about the authors

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician and Senior Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicso@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930



A.L. Kashanina: Radiologist Radiodiagnostic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

O.A. Merkulov: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/000-0002-8533-0724>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Authors' contributions

A.D. Rodina: participation in treatment, preparation of a review of thematic literature, the formation of an article and its writing

V.G. Polyakov: participation in the concept of treatment, scientific guidance and literary editing

T.V. Gorbunova: participation in the concept of treatment, scientific and literary editing

A.S. Krylov: conducting, interpretation of the description of scintigraphy

A.L. Kashanina: interpretation of the MRI description, a collection of illustrative material with comments

O.A. Merkulov: surgical support of the patient

S.R. Varfolomeeva: participation in the concept of treatment, scientific guidance and literary editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

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

## Введение

Злокачественные опухоли параменингеальной локализации представлены различными по морфологии новообразованиями, чаще всего саркомами мягких тканей (СМТ). Рабдомиосаркома (РМС) – самый распространенный вариант СМТ. Частота встречаемости в детской популяции – 4,3 новых случая на миллион детей [1].

У 20–25 % пациентов при инициальной диагностике выявляется отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг [2]. Межгрупповая исследовательская группа по РМС сообщает, что у < 7 % пациентов с локализованной параменингеальной РМС развивается лептоменингеальное метастазирование [3].

Лептоменингеальное метастазирование – распространение опухолевых клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) на мягкую и паутинную оболочки головного и спинного мозга, а также на субарахноидальное пространство [4].

Впервые лептоменингеальное метастазирование было описано в зарубежной медицинской литературе Ebert в 1870 г. В 1900 г. В. Sanger et al. при проведении аутопсии, изучив микроскопические препараты головного мозга, трактовали карциноматоз мозговых оболочек как проявление метастатического процесса рака молочной железы [5].

В начале XX века в медицинском сообществе полагали, что наиболее частым источником лептоменингеального метастазирования является рак желудка [6]. Однако в настоящее время лидирующие места среди солидных опухолей у взрослых занимают меланома (более 23 %), мелкоклеточный рак легкого (11–25 %) и рак молочной железы (6–8 %) [7, 8]. У детей лептоменингеальное метастазирование чаще отмечается при РМС, саркоме Юинга, нейробластоме, ретинобластоме [9, 10].

В исследовании, опубликованном Wiens et al., среди 1135 пациентов с солидными новообразованиями у 26 (2,3 %) было выявлено лептоменингеальное метастазирование [11]. Исследователи из отделения онкологии медицинского колледжа Альберта Эйнштейна

(Нью-Йорк, США) представили данные о лептоменингеальном метастазировании у 31 (49 %) больного с солидными опухолями, у 17 (27 %) с лейкозом и у 15 (24 %) с лимфомой [12].

Лептоменингеальные метастазы наиболее часто имеют эндоневральный путь метастазирования – распространение по периферическим или черепным нервам и интракраниальное распространение из соседних анатомических зон в вещество головного мозга [13, 14]. Однако в медицинских источниках имеются также данные о гематогенном пути метастазирования в паренхиму головного мозга через артериальное кровообращение и через венозное сплетение Бейтсона (рис. 1) [15].

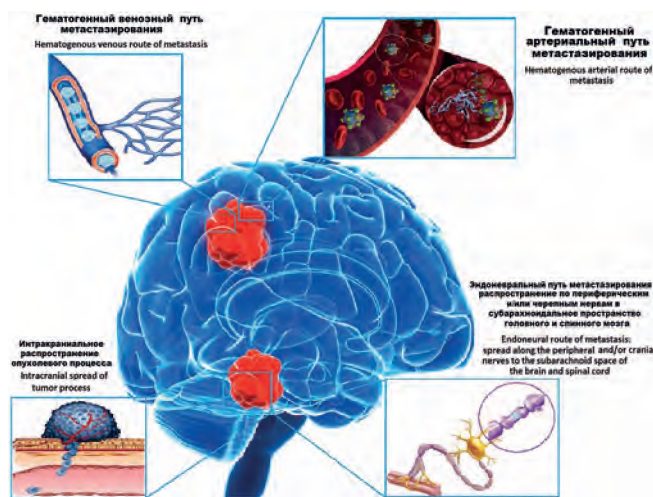


Рис. 1. Механизмы лептоменингеальной диссеминации метастатических опухолей

Fig. 1. Mechanisms of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors

Лептоменингеальные метастазы проявляются разнообразной неврологической симптоматикой. Однако пациенты могут жить без каких-либо признаков заболевания. По данным мировой литературы, у 20 % онкологических больных отмечается течение бессимптомного лептоменингеального метастазирования [16]. Согласно данным отечественных авторов, лептоменингеальные метастазы наблюдаются в 0,24 % всех

проведенных аутопсий и составляют 7,3 % общего числа метастатических опухолей головного и спинного мозга [17].

Клиническое проявление лептоменингеального метастазирования — это внезапное появление интенсивных головных болей, частая рвота, обусловленная внутричерепной гипертензией [18]. При дальнейшем прогрессировании заболевания нарастают психические нарушения (дезориентированность, угнетение сознания вплоть до комы), поражение черепных нервов, спинальных корешков (арефлексия, парезы конечностей, расстройство функций тазовых органов). Первично-генерализованные и тонико-клонические судороги встречаются при лептоменингеальном метастазировании в 11–18 % случаев [19].

Клиническая картина лептоменингеального метастазирования не является патогномоничной и нередко при постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику с поражением нервной системы другой этиологии и с различными заболеваниями нервной системы (энцефалиты любой этиологии, особенно грибковой природы; ишемические и геморрагические инсульты; неспецифические воспалительные процессы (нейросаркоидоз, туберкулез и проч.) [20, 21].

Первичная диагностика лептоменингеального метастазирования включает проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением (специфичность метода — 77 % и чувствительность — 75 %) [22]. На рис. 2 показана типичная МР-картина лептоменингеального метастазирования у детей с РМС.

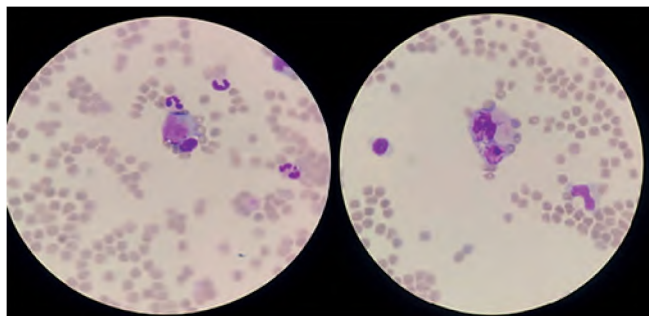


**Рис. 2.** Собственные результаты исследований 2 пациентов с диагнозом РМС параменингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. На МРТ отмечаются множественные участки патологического накопления контрастного препарата утолщенными мозговыми оболочками и формирование отдельных небольших опухолевых узлов в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата

**Fig. 2.** The own results of the studies of two patients diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. MRI there are multiple areas of pathological accumulation of the contrast agent by thickened meninges and the formation of separate small tumor nodes in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue after administration of the contrast agent

В целях оценки наличия опухолевых клеток в спинномозговой жидкости проводят его цитологическое исследование (чувствительность метода — от 45 до 100 % и специфичность — 95 %) [23]. По данным литературы, частота обнаружения опухолевых клеток

в первой пункции не превышает 50 %, однако она повышается до 85 % при трехкратном цитологическом исследовании (рис. 3) [24].



**Рис. 3.** Собственные результаты исследований пациента с диагнозом РМС параменингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости: опухолевые клетки негемопозитической природы, расположенные как разрозненно, так и в виде скоплений

**Fig. 3.** The own results of the studies of a patient diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. Cytological examination of cerebrospinal fluid shows: clusters of tumor cells of non-hematopoietic nature, located both separately and in the form of clusters

Внедрение в практику метода скинтиграфии головного мозга может помочь расширить диагностические горизонты существующих методов исследований — рентгеновской компьютерной томографии и МРТ. Метод существует уже несколько десятилетий и хорошо себя зарекомендовал в диагностике сосудистых нарушений и поражений вещества головного мозга при онкопатологии. Благодаря своей доступности широкое применение получил радиофармацевтический препарат (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат, который в норме не проникает через ГЭБ. При опухолевом поражении головного мозга или его оболочек происходит повреждение ГЭБ, что в свою очередь приводит к повышению уровня аккумуляции РФП в области поражения [25]. Показания к назначению скинтиграфии обычно основываются при подозрении на поражение оболочек головного мозга на основании клинических симптомов при отрицательных или неоднозначных результатах МРТ. Специальной подготовки к исследованию не требуется. После внутривенного введения РФП через 30–40 мин проводится однофотонная эмиссионная томография головного мозга, на основании которой врач-радиолог формирует диагностическое заключение.

Большинство пациентов нуждаются в сочетании хирургического вмешательства для размещения резервуара Оммая, лучевой терапии, системной химиотерапии (ХТ), соответствующей морфологическому варианту первичного очага, и интратекальной ХТ [26].

Проведение системной ХТ — неотъемлемая часть противоопухолевого лечения пациентов с лептоменингеальными метастазами [27]. Выбор системной ХТ основывается на морфологической верификации первичной опухоли. В 2010 г. проведенный на базе Онкологического центра Университетской клиники Hamburg-Eppendorf (Гамбург, Германия) ретроспективный анализ 135 пациентов (из них 73 с солидными



опухолями) показал, что адекватное и своевременное проведение системной ХТ приводит к более длительному периоду выживаемости [28].

Краниоспинальное облучение (КСО) — единственный метод терапии, который охватывает всю центральную нервную систему и считается единственным методом локального контроля лептоменингеального метастазирования, воздействуя на те опухолевые клетки, которые не подверглись воздействию ХТ [29]. С 1981 по 1985 г. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) проводила исследование, в которое были включены 26 пациентов с подтвержденными солидными лептоменингеальными метастазами. Медиана выживаемости составила 5,7 мес при сочетанном применении системной и интратекальной ХТ с КСО [30].

При проведении ХТ у больных с лептоменингеальными метастазами имеет значение способ введения химиопрепарата [31]. Прежде всего, это обусловлено существованием ГЭБ, поэтому интратекальная ХТ является основным методом лечения пациентов с лептоменингеальным метастазированием. Данный способ введения используется для подведения химиопрепаратов непосредственно к опухолевым клеткам. Наиболее часто применяется интратекальное введение метотрексата, являющегося наиболее эффективным и сравнительно безопасным химиопрепаратом при лептоменингеальных метастазах большинства солидных опухолей [32]. По данным медицинской литературы, помимо метотрексата для интратекального введения используют цитарабин и тиюТЭФ [33]. G. Pentheroudakis et al. считают, что наибольшей эффективностью обладает липосомальный цитарабин, поскольку он обеспечивает более высокую концентрацию в цереброспинальной жидкости при лечении лейкемических и лимфоматозных менингитов, особенно у детей [34]. В последние годы активно изучается эффективность интратекального введения таких препаратов, как топотекан, гемцитабин [35].

В большинстве исследований средняя выживаемость взрослых пациентов с лептоменингеальным метастазированием не превышает 4–6 мес [34]. У детей же прогноз значительно лучше — безрецидивный период составляет 4 года [36].

## Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов в возрасте до 18 лет по поводу морфологически подтвержденной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, которые наблюдались и лечились в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2003 по 2020 г. Преобладали пациенты в возрасте от 1 до 7 лет (75,5 %). Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составлял 5,3 года. Заболевание чаще встречалось у мальчиков — 25 (55,5 %) случаев. Законные представители пациентов дали согласие на все виды противоопухолевого лечения. Результаты исследования фиксировались лечащими

врачами в медицинских картах больных и анализировались авторами данной статьи. Был использован метод статистического наблюдения. Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences — статистический пакет для общественных наук).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась на основании проведения комплексного обследования, включающего МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной полости, скintiграфию головного мозга с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом.

Всем пациентам проведена биопсия опухоли и/или регионарного метастатического лимфатического узла (ЛУ). Диагноз РМС подтвержден гистологически и иммуногистохимически у всех пациентов. Наибольшую долю среди обследованных пациентов составляли больные с эмбриональной РМС — 26 (58 %).

Основные принципы терапии пациентов с саркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением представлены в таблице.

*Виды терапии пациентов с саркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением*

*Types of therapy for patients with parameningeal sarcomas with intracranial spread*

| Вид терапии<br>Type of therapy                                      | N                                         | %     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| Базовый протокол<br>Basic protocol                                  | CM-2015<br>STS-2015                       | 13 29 |
|                                                                     | ДОРМС-06<br>MRRS-06                       | 12 27 |
|                                                                     | CarboVCD                                  | 9 20  |
|                                                                     | CWS-2009                                  | 6 13  |
|                                                                     | RMS-2005                                  | 2 5   |
|                                                                     | Индивидуальная схема<br>Individual scheme | 2 5   |
|                                                                     | CWS-2002                                  | 1 2   |
| Терапия первого рецидива<br>Therapy of the 1 <sup>st</sup> relapse  | CWS-2009                                  | 3 43  |
|                                                                     | Индивидуальная схема<br>Individual scheme | 2 29  |
| Терапия второго рецидива<br>Therapy of the 2 <sup>nd</sup> relapse  | CM-2015<br>STS-2015                       | 2 29  |
|                                                                     | Индивидуальная схема<br>Individual scheme | 2 100 |
| Терапия третьего рецидива<br>Therapy of the 3 <sup>rd</sup> relapse | Индивидуальная схема<br>Individual scheme | 1 100 |

**Примечание.** CM-2015 — протокол лечения больных с СМТ, утвержденный в 2015 г.; ДОРМС-06 — протокол лечения больных РМС среднего риска; CarboVCD — протокол для лечения детей и подростков с РМС орбиты; CWS-2009 — протокол риск-адаптированного лечения СМТ Европейской кооперативной исследовательской группы Общества детских онкологов и гематологов (GPOH); CWS-2002 — протокол многоцентрового терапевтического исследования для лечения детей и подростков с СМТ.

**Note.** STS-2015 — protocol for the treatment of patients with soft tissue sarcomas, approved in 2015; MRRS-06 — protocol for the treatment of patients with moderate risk RMS; CarboVCD — protocol for the treatment of children and adolescents with RMS orbit; CWS-2009 — protocol for risk-adapted treatment of the European Cooperative Research Group of the Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (GPOH) for soft tissue sarcomas; CWS-2002 — multicentre therapeutic study protocol for the treatment of children and adolescents with soft tissue sarcomas.

При ретроспективном анализе историй болезни 13 (29 %) пациентам проведено специфическое противоопухолевое лечение согласно протоколу СМ-2015. Основной его схемой является VAC/VDC/IE/VIR, включающей 18 курсов ХТ в альтернирующем режиме препаратами винкристин в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни курса; циклофосфан в дозе 1200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса; дактиномицин в дозе 0,045 мг/кг в 1-й день курса; доксорубин в дозе 37,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни курса; ифосфамид в дозе 1800 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса; этопозид в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса; иринотекан в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса. В данной когорте пациентов прогрессирование заболевания на разных этапах лечения возникло у 8 (62 %) больных, рецидив – у 2 (15 %). Безрецидивный период составил 16 и 19 мес.

Двенадцати (27 %) пациентам терапия проводилась по протоколу ДОРМС-06. На этапе индукции все пациенты получили 4 альтернирующих курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VAC (винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> – 1, 8, 15-й дни курса; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> – 1-й день курса; циклофосфан в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> – 1–5-й дни курса) и VTC (топотекан в дозе 0,75 мг/м<sup>2</sup> – 1–5-й дни курса; винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> – 1, 8, 15-й дни цикла; циклофосфан в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> – 1–5-й дни курса). Прогрессирование заболевания зафиксировано у 2 (17 %) пациентов, рецидив – у 3 (25 %). Безрецидивный период составил от 1 до 25 мес.

Девяти (20 %) пациентам проводили 8 курсов ПХТ препаратами карбоплатин 360 мг/м<sup>2</sup> в день 1; винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни; циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни; доксометом 20 мг/м<sup>2</sup> в дни 2 и 4 согласно протоколу CarboVCD. Данный протокол применялся в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения РМС орбиты с 1993 по 2017 г. Данная схема применялась при быстрорастущем объеме опухоли, больших размерах опухоли, наличии у пациента болевого синдрома. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 3 (34 %) пациентов. Безрецидивный период составил 7 мес.

Шести (13 %) пациентам лечение проводилось по протоколу CWS-2009. В группу очень высокого риска включены 4 (67 %) ребенка. Терапия пациентов данной группы включала проведение 9 курсов неоадьювантной и адьювантной терапии в альтернирующем режиме по схеме I<sup>3</sup>VA (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–3 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого курса; дактиномицин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого курса) и I<sup>3</sup>VAd (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1 и 2 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого курса; адриамицин 2 × 20 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1 и 2 каждого курса). Двум (34 %) из 6 пациентов, стратифицированных в группу с инициальным метастазированием, проведено 9 курсов неоадьювантной и адьювантной терапии в альтернирующем режиме по схемам I<sup>3</sup>VA – 1, 4 и 7-й курсы, I<sup>3</sup>VE (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–3 курса; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса;

этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–3-й дни курса) – 3, 6 и 9-й курсы и CEV (карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса; эпирубицин 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса) – 2, 5 и 8-й курсы протокола. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 1 (16 %) пациента, рецидив – у 3 (50 %). Безрецидивный период составил 5 мес.

Одному (2 %) пациенту проведено противоопухолевое лечение по протоколу CWS-2002. Кооперативное исследование СМТ по протоколу CWS-2002 завершено в 2009 г., к сожалению, через 6 мес у больного развился рецидив заболевания.

Двум (5 %) пациентам проводилось 9 курсов ХТ препаратами винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни цикла; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла по протоколу лечения RMS-2005. Рецидив развился у 1 (50 %) больного. Безрецидивный период составил 6 мес.

Лучевая терапия (3D-конформное облучение в режиме 1,8 Гр/сут 5 дней/нед) проведена 33 (74 %) пациентам – облучение первичной опухоли выполнено в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр, дополнительно облучались ЛУ шеи у 10 (23 %) больных в СОД 45,0 Гр.

Хирургическое лечение выполнено 15 (34 %) больным в связи с наличием остаточной опухолевой ткани после проведения химиолучевой терапии. Многокомпонентное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, было проведено 15 (34 %) пациентам.

У 4 (9 %) больных, у которых зафиксировано лептоменингеальное метастазирование, была проведена попытка противорецидивного лечения. Одному пациенту проведен 1 курс ПХТ препаратами цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла, доксорубин в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни цикла. По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 1 курса отмечалась отрицательная динамика в виде усиления пиаархноидального контрастирования оболочек полушарий головного мозга.

Одному пациенту проведено 2 альтернирующих курса ПХТ по схеме VAC (винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни цикла; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла; циклофосфан в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни цикла) и VIRTem (винкристин в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни курса; иринотекан в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса; темозоломид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса). Дополнительно подведена лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. Дальнейшее прогрессирование заболевания зафиксировано через 4 мес.

Одному пациенту проведено 2 курса ПХТ по схеме I<sup>3</sup>VA (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1 и 2 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого курса; дактиномицин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого курса). По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 2 курсов отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания.



Терапия 1 пациента включала проведение 3 курсов ХТ препаратами 2-й линии по схеме Carbo/Eto/IFO (карбоплатин в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла; этопозид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла /ифосфамид в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла; этопозид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла/карбоплатин в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла; ифосфамид в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни цикла) и 3 курсов интратекальной ХТ (тиотепа в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса). По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 3 курсов системной и интратекальной ХТ отмечена стабилизация заболевания. Ребенку проведено еще 2 курса системной и интратекальной ХТ согласно намеченному плану, также подведена лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. Безрецидивный период составил 9 мес.

### Результаты

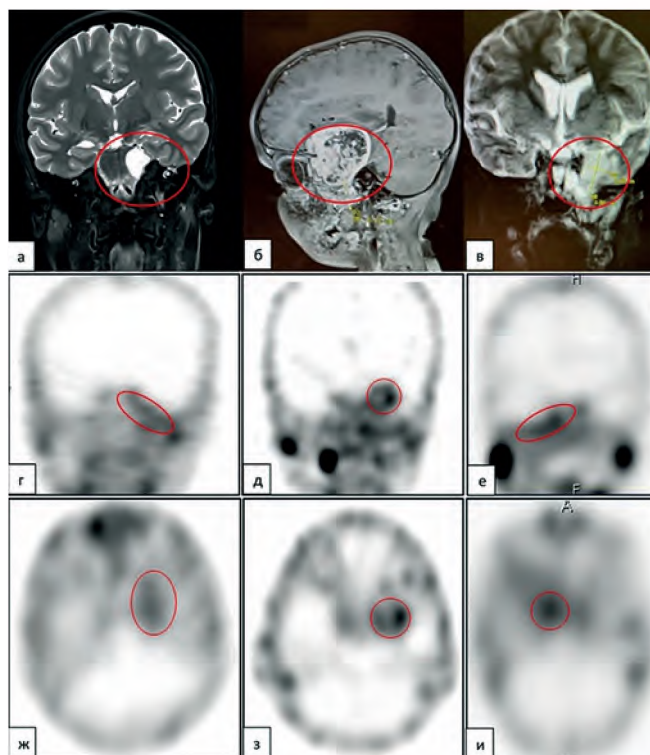
Из общего числа включенных в наше исследование детей ( $n = 45$ ) живы 21 (49 %), период наблюдения составил от 12 мес до 14 лет. Выбывших из исследования нет. Умерли от прогрессии опухоли 23 (51 %) пациента, из них на фоне проведения лечения – 2 (6 %), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 мес) – 6 (20 %), в период 5-летнего наблюдения – 6 (20 %). В 1 (2 %) случае больной погиб от развития окклюзионной гидроцефалии. По данным медицинской литературы, гидроцефалия является наиболее частым осложнением при развитии лептоменингеального метастазирования за счет обструкции ликворопроводящих путей [19].

У 20 (45 %) пациентов опухоль располагалась параменингеально (рис. 4), однако среди анатомических зон распространения первичной опухоли следует отметить орбиту – 7 (15 %) случаев, основание черепа – 7 (15 %), среднее ухо – 4 (8 %), носоглотку – 3 (6 %). Распространение в полость черепа отмечено в 100 % случаев, поражение вещества головного мозга – в 16 (35 %).

Метастазы в регионарных ЛУ определялись у 7 (15 %) пациентов. Отдаленные метастазы – множественные метастатические поражения костей и костного мозга – при первичной диагностике выявлены у 4 (9 %) больных, лептоменингеальные метастазы (подтвержденные также при цитологическом исследовании ликвора) – у 2 (4 %).

Первично-рефрактерное течение основного заболевания зарегистрировано у 15 (33 %) пациентов, из них у 13 (29 %) – развитие лептоменингеального метастазирования. При цитологическом исследовании ликвора опухолевые клетки обнаружены у 7 (54 %) больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 42 % (рис. 5).

У 11 (85 %) пациентов с лептоменингеальными метастазами отмечалось появление частой рвоты, головной боли, обусловленной развитием внутричерепной гипертензии. Тонико-клонические судороги



**Рис. 4.** Собственные результаты исследований 3 пациентов с диагнозом РМС параменингеальной локализации с интракраниальным ростом. МРТ: а – в режиме Т2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани; б – в режиме Т1 в сагиттальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата; в – в режиме Т2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани. Отмечается формирование интракраниального компонента опухоли с поражением вещества головного мозга. Томосцинтиграммы с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом во фронтальных (г, д, е) и аксиальных (ж, з, и) проекциях. В первичной опухоли и в пораженном веществе головного мозга, включая оболочки, отмечается интенсивная аккумуляция РФП

**Fig. 4.** The own results of the studies of three patients diagnosed with RMS of parameningeal localization with intracranial growth. MRI: а – in the T2 mode in the frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue; б – in the T1 mode in the sagittal projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of the contrast agent; в – in the T2 mode in the frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue. The formation of an intracranial component of a tumor with a lesion of the brain substance is noted. Tomoscintigrams with <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat in frontal (г, д, е) and axial (ж, з, и) projections. In the primary tumor and in the affected substance of the brain, including the membranes, there is an intensive accumulation of radiopharmaceutical

развились у 4 (30 %) больных, у 2 (15 %) – угнетение сознания до уровня оглушения.

На рис. 6 показана МР-картина лептоменингеального метастазирования в спинном мозге у ребенка с РМС.

Негативные события у большинства пациентов происходили в течение 2,5 года после завершения лечения. При увеличении сроков наблюдения показатель общей выживаемости не изменялся. Безрецидивная выживаемость в этой группе составила 78 %.

Рецидивы возникли у 11 (24 %) пациентов, из них у 3 (4 %) развитие раннего лептоменингеального метастазирования произошло через 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение заболевания имело место у 11 (25 %) больных, из них первый рецидив –

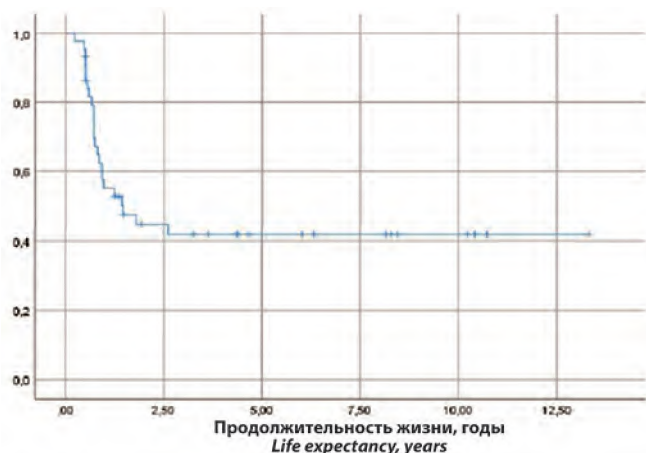


Рис. 5. Пятилетняя общая выживаемость у детей с РМС параметингеальной локализации с интракраниальным распространением

Fig. 5. Five-year overall survival in children with RMS of parameningeal localization with intracranial spread



Рис. 6. Собственные результаты исследования пациента с диагнозом РМС параметингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. МРТ в режиме T1: при внутривенном контрастировании отмечается усиленное накопление РФП неравномерно утолщенными оболочками спинного мозга на всем протяжении (указано стрелками)

Fig. 6. The own results of the study of a patient diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. MRI in T1 mode: with intravenous contrast, there is an increased accumulation of contrast agent by unevenly thickened membranes of the spinal cord throughout (indicated by arrows)

у 7 (64 %) пациентов, второй рецидив — у 2 (18 %), третий рецидив — у 1 (9 %). Рефрактерное течение рецидива диагностировано у 6 больных.

Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с развитием локального рецидива составила 37 %, а в группе с развитием лептоменингеального метастазирования — 5 %. Средняя выживаемость при развитии лептоменингеального метастазирования — 2,5 мес (рис. 7).

После проведения противорецидивного лечения у пациентов с локальными рецидивами 2 (28 %) живы, у 1 (14 %) развился повторный рецидив через 2 года

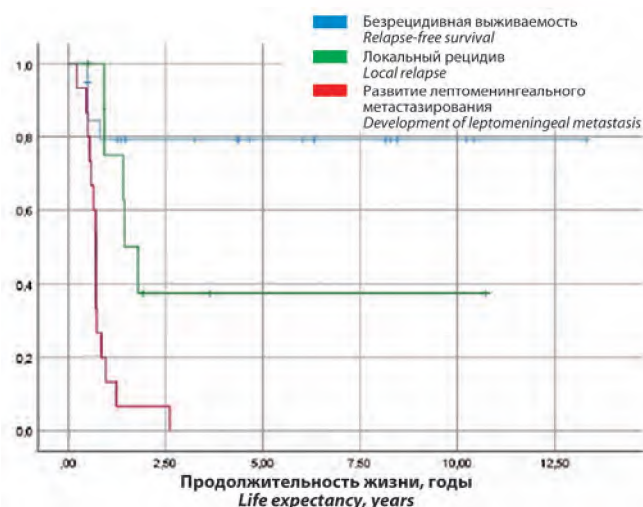


Рис. 7. Показатели 5-летней безрецидивной и пострецидивной выживаемости

Fig. 7. Five-year relapse-free and post relapse survival

и больной умер от прогрессирования заболевания. Все пациенты с развитием лептоменингеального метастазирования умерли от прогрессии опухолевого процесса.

### Обсуждение

Центральная нервная система защищена от воздействия системной ХТ, в связи с этим до сих пор не определена эффективная терапия при лептоменингеальных метастазах, что привело к поиску новых препаратов, направленных на их проникновение через ГЭБ. Однако эффективные варианты лечения детей с лептоменингеальными метастазами солидных опухолей очень ограничены из-за небольшого количества химиотерапевтических агентов, доступных для проведения интратекальной терапии.

В медицинской зарубежной литературе имеется ограниченная информация о лечении детей с лептоменингеальными метастазами солидных опухолей. Результаты нашего ретроспективного клинического исследования показывают, что проведение многокомпонентной ХТ в сочетании с облучением только опухолевого очага не позволяет достичь полного контроля над заболеванием.

Разработка новых химио- и радиотерапевтических стратегий позволяет улучшить системный контроль над заболеванием, однако не может осуществить достаточный контроль над лептоменингеальными метастазами, так как опухолевые клетки находятся за ГЭБ.

В отношении профилактики лептоменингеального метастазирования у детей с солидными опухолями большую роль играет превентивная терапия. Прогноз при развитии лептоменингеального метастазирования у детей с РМС параметингеальной локализации с интракраниальным распространением крайне неблагоприятный.

S. Postovsky et al. сообщают, что частота развития лептоменингеального метастазирования среди детей с сар-



комами достигает 17 % [14]. По нашим наблюдениям, у 29 % пациентов были лептоменингеальные метастазы.

## Выводы

Накопленный нами опыт лечения данной когорты пациентов показал необходимость проведения даль-

нейших исследований, направленных на изучение лечебных подходов к пациентам с РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или с лептоменингеальными метастазами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S., Rodriguez-Galindo C., Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:3391–7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7483.
- Bisogno G., Ferrari A., Bien E., Brecht I.B., Brennan B., Cecchetto G., Godzinski J., Orbach D., Reguerre Y., Stachowicz-Stencel T., Schneider D.T. Rare cancers in children – The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr*. 2012;224(6):416–20. doi: 10.1055/s-0032-1327608.
- Raney R.B., Meza J., Anderson J.R., Fryer C.J., Donaldson S.S., Breneman J.C., Fitzgerald T.J., Gehan E.A., Michalski J.M., Ortega J.A., Qualman S.J., Sandler E., Wharam M.D., Wiener E.S., Maurer H.M., Crist W.M. Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through -IV, 1978–1997. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(1):22–32. doi: 10.1002/mpo.1259.
- Boyle R., Thomas M., Adams J.H. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour – a clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J*. 1980;56(653):149–58. doi: 10.1136/pgmj.56.653.149.
- Sanger B. Über Hirnsymptome bei Karzinomose. *Neurol Zbl*. 1900. Pp. 280–281.
- Pette H.H. Über diffuse Karzinose der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*. 1922;74:226–34. doi: 10.1007/BF02306977.
- Chamberlain M.C., Nolan C., Abrey L.E. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol*. 2005;75(1):71–83. doi: 10.1007/s11060-004-8100-y.
- Chowdhary S., Chamberlain M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3(5):693–703. doi: 10.6004/jncn.2005.0039.
- Littman P., Raney B., Zimmerman R., Handler S., Nelson L., Diamond G., Bilaniuk L. Soft-tissue sarcomas of the head and neck in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(9):1367–71. doi: 10.1016/0360-3016(83)90269-9.
- Kramer K., Kushner B., Heller G., Cheung N.K. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*. 2001;91(8):1510–9.
- Wiens A.L., Hattab E.M. The pathological spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(2):129–35. doi: 10.3171/2014.5.PEDS13526.
- Kaplan J.G., DeSouza T.G., Farkash A., Shafran B., Pack D., Rehman F., Fuks J., Portenoy R. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol*. 1990;9(3):225–9. doi: 10.1007/BF02341153.
- Kokkoris C.P. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the piaarachnoid? *Cancer*. 1983;51(1):154–60. doi: 10.1002/1097-0142(19830101)51:1<154::aid-cnrcr2820510130>3.0.co;2-k.
- Postovsky S., Ash S., Ramu I.N., Yaniv Y., Zaizov R., Futerman B., Elhasid R., Ben Barak A., Halil A., Ben Arush M.W. Central nervous system involvement in children with sarcoma. *Oncology*. 2003;65(2):118–24. doi: 10.1159/000072336.
- Capitini C.M., Dordak J., Hughes M.S., Love C.P., Baird K., Mackall C.L., Fry T.J. Unusual sites of extraskelatal metastases of Ewing sarcoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(2):142–4. doi: 10.1097/MPH.0b013e31819146e5.
- Mack F., Baumert B.G., Schäfer N., Hattingen E., Scheffler B., Herrlinger U., Glas M. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016;43:83–91. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.004.
- Егоров А.И. Диффузный карциноматоз мягких мозговых оболочек. Журнал невропатологии и психиатрии. 1970;5:654–9. [Egorov A.I. Diffuse carcinomatosis of the soft meninges. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii* = Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1970;5:654–9. (In Russ.)].
- Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759–72. doi: 10.1002/1097-0142(19820215)49:4<759::aid-cnrcr2820490427>3.0.co;2-7.
- Grossman S.A., Krabak M.J. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(2):103–19. doi: 10.1053/ctrv.1999.0119.
- Бабчина И.П. Диффузный карциноматоз мозговых оболочек. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1963. 22 с. [Babchina I.P. Diffuse uginomatose carcinomatose braingabh obolochek: Autoreferat dissertations of the claimant scientist's degrees of candidate of medical sciences. Leningrad, 1963. 22 p. (In Russ.)].
- Кугоев А.И., Новиков А.В., Куприянова Л.В., Багров Ф.И., Деконепко Е.П., Муравьев О.Б., Федосеев Г.И. Карциноматоз оболочек головного мозга: сложности дифференциальной диагностики. Неврологический журнал. 1999;6:35–9. [Kugoev A.I., Novikov A.V., Kupriyanova L.V., Bagrov F.I., Dekonepko E.P., Muravyov O.B., Fedoseenko G.I. Carcinomatosis of the membranes of the brain: the difficulties of differential diagnosis. *Nevrologicheskij zhurnal* = Neurological Journal. 1999;6:35–9. (In Russ.)].
- Boogerd W., Dorresteijn L.D., van Der Sande J.J., de Gast G.C., Bruning P.F. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology*. 2000;55(1):117–9. doi: 10.1212/wnl.55.1.117.
- Enting R.H. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging. *Cancer Treat Res*. 2005;125:17–30. doi: 10.1007/0-387-24199-x\_2.
- Цветанова Е.М., Цекон Х.Ц. Клетки опухоли в ликворе и в кистозном содержимом у пациентов с первичными и вторичными мозговыми опухолями. Журнал неврологии и психиатрии. 1990;12:38–42. [Tsvetanova E.M., Tsekov H.Ts. Tumor cells in the cerebrospinal fluid and in the cystic contents in patients with primary and secondary brain tumors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* = Journal of Neurology and Psychiatry. 1990;12:38–42. (In Russ.)].
- Quinn J.L. 3<sup>rd</sup>. TC-99m pertechnetate for brain scanning. *Radiology*. 1965;84:354–5. doi: 10.1148/84.2.354.
- Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):443–52. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70443-4.
- Herrlinger U., Förschler H., Küker W., Meyermann R., Bamberg M., Dichgans J., Weller M. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci*. 2004;223(2):167–78. doi: 10.1016/j.jns.2004.05.008.
- Oechsle K., Lange-Brock V., Kruehl A., Bokemeyer C., de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective

- analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(11):1729–35. doi: 10.1007/s00432-010-0831-x.
29. Blasberg R.G., Patlak C., Fenstermacher J.D. Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975;195(1):73–83. PMID: 810575.
30. Sause W.T., Crowley J., Eyre H.J., Rivkin S.E., Pugh R.P., Quagliana J.M., Taylor S.A., Molnar B. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases – a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1988;6(2):107–12. doi: 10.1007/BF02327385.
31. Сидоренко Ю., Айрапетов К., Шелякина Т., Ващенко Л., Григоров С. Новая интегральная нейроонкологическая служба на Юге России. Материалы IV Съезда нейрохирургов России (Москва, 18–22 июня 2006 г.). М., 2006. С. 216. [Sidorenko Yu., Airapetov K., Shelyakina T., Vashchenko L., Grigorov S. New integral neuro-oncological service in the South of Russia. Proceedings of the IV Congress of Neurosurgeons of Russia (Moscow, June 18–22, 2006). М., 2006. P. 216. (In Russ.)].
32. Ruggiero A., Conter V., Milani M., Biagi E., Lazzareschi I., Sparano P., Riccardi R. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(4):237–46. doi: 10.2165/00128072-200103040-00001.
33. Nakagawa H., Murasawa A., Kubo S., Nakajima S., Nakajima Y., Izumoto S., Hayakawa T. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neurooncol*. 1992;13(1):81–9. doi: 10.1007/BF00172949.
34. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(7):1115–25. doi: 10.1517/14656566.6.7.1115.
35. Blaney S.M., Balis F.M., Berg S., Arndt C.A., Heideman R., Geyer J.R., Packer R., Adamson P.C., Jaeckle K., Klenke R., Aikin A., Murphy R., McCully C., Poplack D.G. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1555–63. doi: 10.1200/JCO.2005.06.053.
36. Ritchey A.K., Pollock B.H., Lauer S.J., Andejeski Y., Barredo J., Buchanan G.R. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3745–52. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3745.

Статья поступила в редакцию: 10.07.2022. Принята в печать: 31.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.07.2022. Accepted for publication: 31.08.2022.