

# Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль у детей: МРТ и молекулярно-генетические характеристики, клинические особенности и исход заболевания. Описание 4 клинических случаев

Э.Ф. Валиахметова<sup>1,2</sup>, Л.И. Папуша<sup>1</sup>, А.В. Артёмов<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>, Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, Л.А. Ясько<sup>1</sup>, А.Е. Друй<sup>1</sup>, А.П. Шехтман<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская Ямская, 16

**Контакты:** Эндже Фаварисовна Валиахметова andgeval@gmail.com

**Введение.** Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (ДЛГО) является чрезвычайно редким новообразованием, впервые включенным в классификацию Всемирной организации здравоохранения для опухолей центральной нервной системы в 2016 г. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) при данной опухоли обычно визуализируется диффузное поражение оболочек центральной нервной системы с накоплением контрастного вещества с наличием множественных контрастнегативных кист небольшого размера, видимых преимущественно в режиме T2. Основным молекулярным маркером ДЛГО является химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*, мутация в гене *BRAF V600E* встречается реже.

**Цель исследования.** Описание манифестации ДЛГО, ее нейровизуализационных и молекулярно-генетических характеристик, опыта применения анти-BRAF и анти-MEK терапии.

**Материалы и методы.** В статье описаны 4 случая ДЛГО. Первый пациент с наличием химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* в ткани опухоли получил полный курс химиотерапии (карбоплатин и винкристин) по схеме протокола SIOP-LGG/2004, на протяжении 4 лет после завершения лечения по данным МРТ сохраняется стабилизация заболевания. У 2-го пациента был обнаружен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* и назначен траметиниб в 1-й линии терапии, на протяжении 2 лет при контрольных МРТ сохраняется стабилизация заболевания. Третьему пациенту с наличием мутации в гене *BRAF V600E* после прогрессии заболевания на стандартной химиотерапии (карбоплатин и винкристин) по схеме протокола SIOP-LGG/2004 была назначена анти-BRAF терапия препаратом вемурафениб. Через 10 мес лечения при МРТ был зарегистрирован полный ответ, который сохраняется на протяжении приема препарата в течение 2,5 лет. У 4-го пациента не было обнаружено молекулярно-генетических аберраций, отмечается рефрактерное/прогрессирующее течение заболевания, на сегодняшний день зафиксирована стабилизация заболевания на терапии 4-й линии (эверолимус и темозоломид).

**Заключение.** Учитывая редкость этой опухоли и отсутствие консенсуса относительно терапии, несмотря на ограниченное число наблюдений, наш опыт позволяет рекомендовать молекулярное тестирование ДЛГО для выявления активирующих событий в гене *BRAF*, а также рассмотрение анти-BRAF/MEK терапии, если обнаружена либо мутация V600E в гене *BRAF*, либо химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*.

**Ключевые слова:** диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, дети, химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*, *BRAF V600E*

**Для цитирования:** Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Артёмов А.В. и др. Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль у детей: МРТ и молекулярно-генетические характеристики, клинические особенности и исход заболевания. Описание 4 клинических случаев. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):42–55.

## Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in children: MR characteristics, clinical features and outcome. Four clinical cases

Andge F. Valiakhmetova<sup>1,2</sup>, Lyudmila I. Papusha<sup>1</sup>, Anton V. Artemov<sup>1</sup>, Galina V. Tereshchenko<sup>1</sup>, Ekaterina A. Sal'nikova<sup>1</sup>, Lyudmila A. Yasko<sup>1</sup>, Aleksandr E. Druy<sup>1</sup>, Anastasia P. Shekhtman<sup>1</sup>, Galina A. Novichkova<sup>1</sup>, Aleksandr I. Karachunsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

**Contacts:** Andge Favarisovna Valiakhmetova andgeval@gmail.com

**Background.** Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) is an extremely rare entity first officially recognized in 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system. Magnetic resonance imaging (MRI) of this tumor usually visualizes diffuse meningeal infiltration with contrast enhancement, with the presence of multiple small contrast-negative cysts, visible mainly in the T2 images. The main molecular markers of DLGNTs include the *KIAA1549-BRAF* fusion gene, *BRAF* V600E substitution is less common.

**The aim of this work** is to describe the manifestation of DLGNT, its neuroimaging and molecular genetic characteristics, the experience of using anti-BRAF and anti-MEK therapy.

**Materials and methods.** In this article are described four cases of DLGNT. The first patient with the presence of the *KIAA1549-BRAF* fusion in the tumor tissue received a full course of SIOP-LGG/2004 chemotherapy (carboplatin and vincristine), the stabilization of the disease on the MRI remains for 4 years after completion of treatment. Second patient with *KIAA1549-BRAF* fusion gene in tumour tissue received MEK inhibitor trametinib as first line of treatment with the stabilization of the disease on control MRI which last for 2 years. A third patient with a mutation in the *BRAF* V600E gene. After disease progression on standard chemotherapy (carboplatin and vincristine) according to the SIOP-LGG/2004 protocol, anti-BRAF therapy with vemurafenib was prescribed. After 10 months on MRI a complete response was recorded, which persists during the drug intake for 2.5 years. In the fourth patient, no molecular genetic aberrations were detected; a refractory/progressive course of the disease was noted. To date, the stabilization of the disease is recorded on the fourth line of chemotherapy (everolimus and temozolomide).

**Conclusion.** Given the rarity of this tumor and the lack of consensus about therapy, despite the limited number of observations, our experience allows us to recommend molecular testing of DLGNT to detect activating events in the *BRAF* gene, as well as consideration of anti-BRAF/MEK therapy if either the *BRAF* V600E mutation is detected or *KIAA1549-BRAF* fusion.

**Key words:** diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor, children, *KIAA1549-BRAF* fusion, *BRAF* V600E

**For citation:** Valiakhmetova A.F., Papusha L.I., Artemov A.V. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in children: MR characteristics, clinical features and outcome. Four clinical cases. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(1):42–55. (In Russ.).

### Введение

Диффузная лептоменингеальная глионеурональная опухоль (ДЛГО) является редкой опухолью центральной нервной системы (ЦНС), которую включили в классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей ЦНС только в 2016 г. [1]. Большинство ДЛГО представляют собой нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности, которые проявляют различные характеристики нейрональной/нейроцитарной и глиальной дифференцировки [2]. Тем не менее в литературе описаны злокачественные варианты ДЛГО [3]. Из-за малого количества клинических случаев с хорошо охарактеризованной нейропатоморфологией степень злокачественности этого новообразования не определена в классификации ВОЗ. Опухоль преиму-

щественно диагностируется у детей, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 5 лет, однако есть описания ДЛГО у взрослых в возрасте до 46 лет [4]. Среди пациентов с ДЛГО преобладают мальчики [4]. Магнитно-резонансная (МР) картина новообразования включает: диффузное лептоменингеальное поражение ЦНС, проявляющееся накоплением контрастного вещества (КВ) оболочками ЦНС; небольшие гиперинтенсивные в режиме T2, не накапливающие КВ кисты; иногда выявляется утолщение спинного мозга, интрапаренхимальный компонент в спинном мозге или в головном мозге [5–7]. Патогенез ДЛГО не изучен до конца, тем не менее недавние исследования показали активацию МАРК-сигнального пути в клетках опухоли: было выяснено, что химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* присутствует

в 75 % случаев ДЛГО [7]. Потеря 1p хромосомы является частой находкой — М.У. Deng и соавт. показали, что она присутствует в 100 % случаев [4], также обнаруживаются и другие генетические аберрации, такие как делеция 1p или коделеция 1p/19q [5]. Мутация в гене *BRAF* V600E является менее распространенной находкой [6], тем не менее может происходить, так же как и другие изменения, ведущие к аномальной передаче сигналов MAPK/ERK, такие как слияния NTRK1/2/3 и TRIM33:RAF1 [4]. На сегодняшний день не существует стандартов терапии ДЛГО. В отечественной

литературе отсутствует описание данного новообразования.

**Целью** настоящей работы является представление 4 случаев ДЛГО, ее нейровизуализационных и молекулярно-генетических характеристик и опыта применения таргетной терапии.

### Описание клинических случаев

Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1, МР-характеристики представлены в табл. 2.

**Таблица 1.** Клинические сведения о пациентах

Table 1. Clinical data of patients

| Параметр<br>Parameter                                                 | Пациент 1<br>Patient 1                                                                                   | Пациент 2<br>Patient 2                                         | Пациент 3<br>Patient 3                                                        | Пациент 4<br>Patient 4                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пол<br>Sex                                                            | Муж.<br>Male                                                                                             | Муж.<br>Male                                                   | Муж.<br>Male                                                                  | Муж.<br>Male                                                                                                                                                                          |
| Возраст на момент постановки диагноза<br>Age at the time of diagnosis | 1 год 9 мес<br>1 year 9 months                                                                           | 2 года 3 мес<br>2 years 3 months                               | 8 лет<br>8 years                                                              | 3 года<br>3 years                                                                                                                                                                     |
| Локализация опухоли<br>Localization of the tumor                      | Диффузное распространение с интрамедуллярным компонентом<br>Diffuse spread with intramedullary component | Диффузное распространение<br>Diffuse spread                    | Диффузное распространение<br>Diffuse spread                                   | Диффузное распространение с интрамедуллярным компонентом<br>Diffuse spread with intramedullary component                                                                              |
| Гистология<br>Histology                                               | 1. Опухолевой ткани не обнаружено<br>1. No tumor tissue was found<br>2. ДЛГО<br>2. DLGNT                 | ДЛГО<br>DLGNT                                                  | ДЛГО<br>DLGNT                                                                 | 1. Пилоидная астроцитома<br>1. Pilocytic astrocytoma<br>2. ДЛГО<br>2. DLGNT                                                                                                           |
| Хирургическое вмешательство<br>Surgery                                | Биопсия<br>Biopsy                                                                                        | Биопсия<br>Biopsy                                              | Биопсия<br>Biopsy                                                             | Частичное удаление<br>Partial resection                                                                                                                                               |
| 1-я линия терапии<br>1 <sup>st</sup> line of therapy                  | Карбоплатин и винкристин<br>Carboplatin and vincristine                                                  | Траметиниб<br>0,032 мг/кг<br>Trametinib<br>0.032 mg/kg         | Карбоплатин и винкристин<br>Carboplatin and vincristine                       | Карбоплатин и винкристин<br>Carboplatin and vincristine                                                                                                                               |
| Противорецидивное лечение<br>Anti-relapse treatment                   | Нет<br>No                                                                                                | Нет<br>No                                                      | Вемурафениб<br>700 мг/м <sup>2</sup><br>Vemurafenib 700 mg/m <sup>2</sup>     | Цисплатин и этопозид; бевацизумаб и винбластин; траметиниб; эверолимус и темозоломид<br>Cisplatin and etoposide; bevacizumab and vinblastine; trametinib; everolimus and temozolomide |
| Аберрация в MAPK-пути<br>Aberration in the MAPK pathway               | Слияние<br><i>KIAA1549-BRAF</i><br><i>KIAA1549-BRAF</i> fusion                                           | Слияние<br><i>KIAA1549-BRAF</i><br><i>KIAA1549-BRAF</i> fusion | Мутация в гене<br><i>BRAF</i> V600E<br>Mutation in the <i>BRAF</i> V600E gene | Не обнаружено<br>Not found                                                                                                                                                            |
| Ответ на лечение<br>Response to treatment                             | Стабилизация заболевания<br>Stabilization of disease                                                     | Стабилизация заболевания<br>Stabilization of disease           | Полный ответ<br>Complete response                                             | Рецидивирующее течение<br>Recurrent course                                                                                                                                            |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Параметр<br>Parameter                    | Пациент 1<br>Patient 1                                                                                           | Пациент 2<br>Patient 2                                                                                                      | Пациент 3<br>Patient 3                                                                                                                                                                                                          | Пациент 4<br>Patient 4                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нежелательные<br>эффекты<br>Side effects | Гематологическая<br>токсичность Grade IV<br>по CTCAE<br>Hematological toxicity<br>Grade IV according<br>to CTCAE | Кожная токсич-<br>ность Grade II<br>(паронихия)<br>по CTCAE<br>Skin toxicity Grade II<br>(paronychia) according<br>to CTCAE | Гематологическая<br>токсичность Grade<br>IV по CTCAE<br>Hematological toxicity<br>Grade IV according<br>to CTCAE<br>Кожная токсич-<br>ность Grade I<br>(сыпь) по CTCAE<br>Skin toxicity (rash)<br>Grade I according<br>to CTCAE | Гиперлипидемия<br>Grade I по CTCAE<br>Hyperlipidemia Grade I<br>according to CTCAE<br>Гематологическая<br>токсичность<br>Grade III–IV<br>по CTCAE<br>Hematological toxicity<br>Grade III–IV according<br>to CTCAE |

**Примечание.** ДЛГО — диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль.

*Note.* DLGNT — diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor.

Таблица 2. МР-характеристики пациентов с ДЛГО

Table 2. MR characteristics of patients with DLGNTs

| МР-параметр<br>MR parameter                                                                                                                    | Пациент 1<br>Patient 1 | Пациент 2<br>Patient 2 | Пациент 3<br>Patient 3 | Пациент 4<br>Patient 4 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Диффузное лептоменингеальное поражение<br>в режиме T1 с контрастным усилением<br>Diffuse leptomeningeal lesion at T1 with contrast enhancement | Да<br>Yes              | Да<br>Yes              | Да<br>Yes              | Да<br>Yes              |
| Микрокисты в режиме T2<br>Microcysts in the T2 mode                                                                                            | Да<br>Yes              | Да<br>Yes              | Нет<br>No              | Да<br>Yes              |
| Интрапаренхимальный компонент в головном мозге<br>Intraparenchymal component in the brain                                                      | Нет<br>No              | Нет<br>No              | Да<br>Yes              | Да<br>Yes              |
| Интрапаренхимальный компонент в спинном мозге<br>Intraparenchymal component in the spinal cord                                                 | Да<br>Yes              | Нет<br>No              | Нет<br>No              | Да<br>Yes              |

**Примечание.** ДЛГО — диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль; МР — магнитно-резонансный.

*Note.* DLGNT — diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; MR — magnetic resonance.

### Клинический случай 1

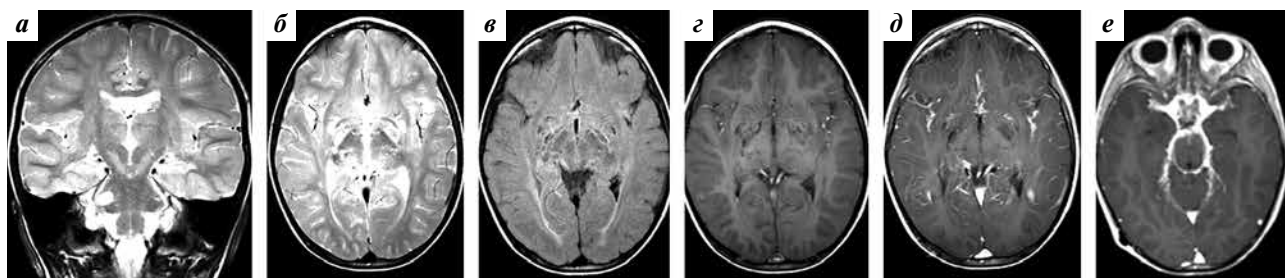
**Пациент Б.** Заболевание манифестировало в возрасте 1 года 9 мес (2013 г.) головными болями, через 2 мес к клинической симптоматике присоединились косоглазие и рвота. Пациент был госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на менингоэнцефалит, получал антимикробную терапию, лечение положительного эффекта не оказало. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены гидроцефалия, признаки вентрикулита, арахноидита. Были выполнены тривентрикулостомия и вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ), состояние ребенка улучшилось, симптомы внутричерепной гипертензии регрессировали. В структуре спинного мозга при МРТ с контрастным усилением (КУ) на уровне C5–C6 позвонков определяется кистозный участок  $18 \times 6$  мм, с уровня C6 до Th6 — образование размерами  $93 \times 15$  мм неоднородной структуры,

определяется накопление КВ в терминальном отделе дурального мешка размерами  $72 \times 12$  мм.

В октябре 2014 г. выполнена биопсия образования на уровне L3, но опухолевой ткани в биоптате обнаружено не было. При МРТ ЦНС в феврале 2015 г. до и после КУ в головном мозге определяется накопление КВ по оболочкам с распространением на IV желудочек, в области таламусов слева и справа определяются кистозные изменения вещества головного мозга, в патологически утолщенном спинном мозге от краниоцервикального перехода до поясничного уровня определяется тотальное контрастирование по оболочкам спинного мозга и конскому хвосту (рис. 1, 2).

В марте 2015 г. в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России выполнена повторная биопсия опухоли. Гистологическое заключение с учетом клинических данных после иммуногистохимии: экспрессия глиофибрилярного кислого белка, синапто-





**Рис. 1.** На серии магнитно-резонансных томограмм головного мозга определяются диффузные мелкокистозные изменения в проекции подкорковых структур, ликворная киста в средней ножке мозжечка справа, а также визуализируется диффузное патологическое накопление парамагнетика по оболочкам мозга, преимущественно в задней черепной ямке и по базальным отделам полушарий мозга; в супраселлярной и ретроселлярной областях — с формированием сплошного массива патологической ткани: а — T2-ВИ в коронарной плоскости; б — T2-ВИ в аксиальной плоскости; в — FLAIR в аксиальной плоскости; г — T1-ВИ в аксиальной плоскости; д, е — T1-ВИ в аксиальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 1.** On a series of magnetic resonance imaging of the brain, diffuse small cystic changes in the projection of the subcortical structures, a cerebrospinal fluid cyst in the middle cerebellar pedicle on the right are determined, and a diffuse pathological contrast enhancement is visualized along the membranes of the brain, mainly in the posterior cranial fossa and along the basal parts of the cerebral hemispheres; in the suprasellar and retrosellar regions — with the formation of a continuous array of pathological tissue: а — T2WI in the coronal plane; б — T2WI in the axial plane; в — FLAIR in the axial plane; г — T1WI in the axial plane, д, е — T1WI in the axial plane using contrast

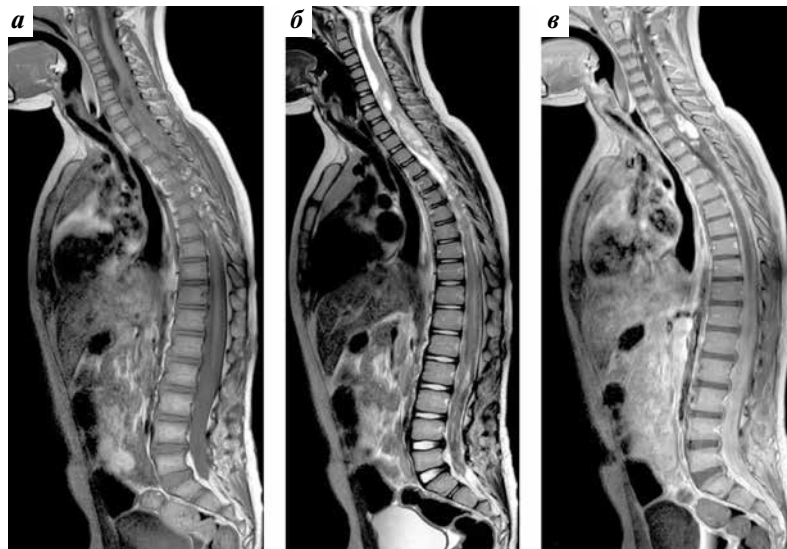


**Рис. 2.** На серии магнитно-резонансных томограмм позвоночника и спинного мозга на всем протяжении визуализируются выраженные диффузные изменения неоднородного кистозного характера с положительным объемным эффектом, на фоне которых на уровне от межпозвоночного диска C5—C6 до позвонка Th7 сохраняется зона выраженного внутримозгового накопления парамагнетика протяженностью около 11 см. Также определяется выраженное диффузное накопление контрастного вещества по оболочкам спинного мозга и оболочкам корешков конского хвоста на всем протяжении, с практически полным заполнением просвета позвоночного канала на уровне L2—S3: а — T1-ВИ в сагиттальной плоскости; б — T2-ВИ в сагиттальной плоскости; в — T1-ВИ в сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 2.** On a series of magnetic resonance imaging of the spinal cord, pronounced diffuse changes of a heterogeneous cystic nature with a positive volumetric effect are visualized along the entire length, against which, at the level from the intervertebral disc C5—C6 to the vertebra Th7, a zone of pronounced intracerebral accumulation of paramagnet is about 11 cm long. A pronounced diffuse accumulation of contrast along the meninges of the spinal cord and the meninges of the cauda equina roots is determined throughout, with almost complete filling of the lumen of the spinal canal at the L2—S3 level: а — T1WI in the sagittal plane; б — T2WI in the sagittal plane; в — T1WI in the sagittal plane using contrast

физина, CD56, в большей степени можно говорить об опухоли глиального или глионейронального ряда с повышенным Ki-67 до 6—8 %. Гистопрепараты были пересмотрены в DKFZ (г. Хайдельберг, Германия): диссеминированная олигодендроглиомоподобная опухоль мягких мозговых оболочек.

В динамике к клинической симптоматике присоединилась неловкость пальцев рук, пальцы приняли согнутое в покое положение, появились жалобы на нарастание слабости в ногах, периодические боли в спине, купирующиеся самостоятельно. МРТ ЦНС от июня 2015 г. до и после КУ выявила отрицательную



**Рис. 3.** На серии магнитно-резонансных томограмм позвоночника и спинного мозга сохраняются выраженные изменения в спинном мозге с деформацией его контуров, резким нарушением структуры за счет наличия кистозно-сольного образования на уровне С7–Th4. После контрастного усиления сохраняется неоднородное интенсивное узловое накопление контрастного вещества в пределах образования. Помимо этого, сохраняется выраженное диффузное накопление парамагнетика по оболочкам спинного мозга, оболочкам корешков конского хвоста с практически полным заполнением просвета позвоночного канала на уровне L2–S3: а – T1-ВИ в сагиттальной плоскости; б – T2-ВИ в сагиттальной плоскости; в – T1-ВИ в сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 3.** On a series of magnetic resonance imaging scans of the spinal cord, pronounced changes in the spinal cord with deformation of its contours, a sharp violation of the structure due to the presence of a cystic-solid formation at the C7–Th4 level are preserved. After contrast enhancement, an inhomogeneous intense nodal accumulation of contrast remains within the lesion. In addition, there is a pronounced diffuse accumulation of paramagnet along the meninges of the spinal cord, the meninges of the cauda equina roots with almost complete filling of the lumen of the spinal canal at the L2–S3 level: а – T1WI in the sagittal plane; б – T2WI in the sagittal plane; в – T1WI in the sagittal plane using contrast

динамику: по оболочкам мозжечка, ствола и вдоль медиальных отделов лобных и височных долей, а также в проекции базальных цистернальных пространств определяются зоны гиперинтенсивного МР-сигнала (FLAIR), при внутривенном контрастировании интенсивно накапливающие парамагнетик. В спинном мозге имеются выраженные кистозные изменения, на фоне которых на уровне С4–Th5 позвонков определяется образование, неоднородно накапливающее парамагнетик.

С июня 2015 по май 2016 г. в полном объеме проведена двухкомпонентная паллиативная химиотерапия (ПХТ) (карбоплатин и винкристин) по схеме протокола SIOP-LGG/2004. По данным контрольной МРТ ЦНС по завершении специализированного лечения до и после КУ зарегистрирована стабилизация заболевания (СЗ). Клинически на фоне лечения сохранялись: смешанный тетрапарез, преимущественно нижних конечностей, вплоть до плегии в стопах; проявления лекарственной полинейропатии, атактического синдрома, миоклонии; эмоциональное лабильное расстройство.

В 2016 г. проведен повторный пересмотр гистопрепаратов с добавлением молекулярно-генетического исследования ткани опухоли в DKFZ (г. Хайдельберг, Германия): выставлен диагноз ДЛГО, выявлены коделеция 1р/19q и химерный транскрипт KIAA1549-BRAF.

С мая 2016 г. по сегодняшний день по данным МРТ в динамике сохраняется СЗ (рис. 3 соответствует

МРТ-исследованию от декабря 2020 г.). Клинически сохраняются проявления тяжелого неврологического дефицита в виде смешанного тетрапареза, преимущественно нижних конечностей, вплоть до плегии в стопах; выраженное эмоциональное лабильное расстройство.

### Клинический случай 2

**Пациент П.** Заболевание манифестировало в возрасте 2 лет 3 мес (декабрь 2016 г.) с атаксии и рвоты. При МРТ ЦНС в январе 2017 г. отмечается диффузное накопление контраста по оболочкам головного и спинного мозга и субарахноидальным пространствам, гидроцефалия. Из-за подозрения на бактериальный менингит по месту жительства в течение 1,5 мес проводилась антибактериальная терапия без клинического улучшения. Далее были выполнены последовательно 2 операции (тривентрикулостомия и ВПШ), состояние после операций улучшилось, симптомы внутричерепной гипертензии регрессировали, после чего по месту жительства было рекомендовано динамическое наблюдение.

В ноябре 2017 г. появились аксиальные спазмы, в связи с чем был назначен препарат вальпроевой кислоты. По данным МРТ ЦНС в ноябре 2017 г. отмечается отрицательная динамика: по ходу мозговых оболочек визуализируются мелкокистозные изменения, распространяющиеся вглубь серого вещества, а также в сторону субарахноидального пространства, заполняя

все цистерны, заходя в мелкие борозды коры большого мозга и мозжечка, поражая мозолистое тело, ножки мозга, ствол мозга (рис. 4). Контуры ствола и ножек мозга нечеткие, неровные. После внутривенного контрастирования отмечается патологическое накопление КВ оболочками головного мозга в задней и средней черепной ямках, височных долей с обеих сторон, базальных отделов лобных долей, по ходу передних и средних отделов межполушарной щели. Мозговые оболочки утолщены. Визуализируется накопление контрастного препарата единичными кистозными очагами, максимальный размер до  $6 \times 5$  мм, на уровне большого затылочного отверстия. Срединные структуры не смещены. В базальных ганглиях визуализируются расширенные периваскулярные пространства, мелкие кисты. Структура спинного мозга неоднородная на всем протяжении за счет множественных жидкостных включений различных размеров с фокусом накопления КВ в стенке на уровне Th12, также имеется деформация дурального мешка из-за выраженного утолщения оболочек спинного мозга в позвоночном канале с выраженным патологическим накоплением КВ и определяется патологическое очаговое накопление КВ в веществе спинного мозга на уровне Th8–Th9, Th9–Th10 до 3 мм.

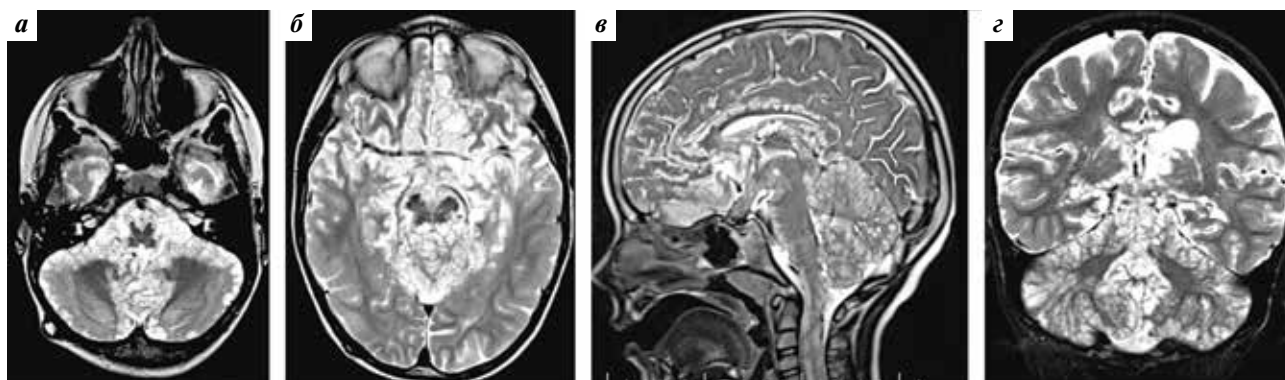
В феврале 2018 г. в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России проведена открытая биопсия опухоли из нижних отделов спинального субарахноидального пространства (уровень L5). Гистологическое заключение: *in situ*-биопсии фрагменты фиброзной ткани с участками опухоли, состоящей из мономорфных круглых клеток с круглыми ядрами, без признаков малигнизации. Дополнительный материал представлен мелкими фрагментами с разрастанием фиброзной ткани с включенными нервными волокнами. Иммуногистохимическое исследование: положительная

экспрессия S-100, слабopоложительная экспрессия синаптофизина, фоновая экспрессия CD56. Отрицательная экспрессия глиофибрилярного кислого белка, EMA, HMB45, MelA, NSE, CD45. Тотальная ядерная экспрессия INI1. Индекс пролиферации Ki-67 низкий. Заключение: ДЛГО без признаков малигнизации. В ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой был обнаружен химерный транскрипт KIAA1549-BRAF (экзоны 15–9).

С учетом возраста пациента, обширного распространения опухоли с поражением как головного, так и спинного мозга, отсутствия эффективных стандартных опций терапии, наличия химерного транскрипта KIAA1549-BRAF в ткани опухоли консилиумом было принято решение о назначении МЕК-ингибитора траметиниба в 1-й линии лечения. С мая 2018 г. ребенок ежедневно перорально получает траметиниб в дозе 0,032 мг/кг/сут (0,5 мг/сут). На протяжении всего периода лечения сохраняется СЗ. Помимо редких головных болей, головокружений и паронихии II степени, пациента ничего не беспокоило, он посещал детский сад весь период лечения.

### Клинический случай 3

**Пациент Е.** Заболевание манифестировало в возрасте 8 лет (сентябрь 2016 г.) с приступов замирания длительностью несколько секунд. Первоначально приступы происходили 2–3 раза в неделю. К началу февраля 2017 г. приступы стали ежедневными, повторяясь 3–4 раза в сутки, что послужило поводом для выполнения МРТ головного мозга, на которой было выявлено диффузное накопление КВ по оболочкам головного мозга. После этого по месту жительства была назначена противоэpileптическая терапия (финлепсин ретард и топирамат). С марта 2017 г. к клинической симптоматике присоединились ежедневная утренняя рвота,



**Рис. 4.** На аксиальных срезах (а, б) в режиме T2 визуализируются мелкокистозные изменения по ходу мозговых оболочек, распространяющиеся вглубь серого вещества, а также в сторону субарахноидального пространства, заполняя все цистерны, заходя в мелкие борозды коры большого мозга и мозжечка. На сагитальных и коронарных срезах (в, з) в режиме T2 визуализируются мелкокистозные изменения, поражающие мозолистое тело, ножки мозга, ствол мозга, шейный отдел спинного мозга

**Fig. 4.** On axial images (a, b) in the T2 mode, small cystic changes are visualized along the meninges, extending deep into the gray matter, as well as towards the subarachnoid space, filling all the cisterns, entering the small sulcus of the cerebral cortex and cerebellum. Small cystic changes affecting the corpus callosum, cerebral peduncle, brain stem, cervical spinal cord are visualized on sagittal and coronary images (v, z) in T2



с июля 2017 г. — ежедневная головная боль, с начала ноября 2017 г. — быстрое снижение остроты зрения; с февраля 2017 г. похудел на 5 кг.

При поступлении в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в конце ноября 2017 г. в клинической симптоматике преобладал синдром выраженной внутричерепной гипертензии. Последовательно были проведены операция ВПШ (после чего регрессировали головные боли, тошнота, рвота, улучшилась острота зрения) и биопсия опухоли из правой височной области. При МРТ ЦНС в ноябре 2017 г. на фоне послеоперационных изменений в правой височной области после введения КВ визуализируется его накопление по медиальному контуру в области операции с распространением в хиазму, в области кавернозных синусов с обеих сторон и по оболочкам, преимущественно синевидной щели справа, также визуализируется накопление по оболочкам в области мозжечка, больших полушарий головного мозга, ствола мозга, ножжек мозга,

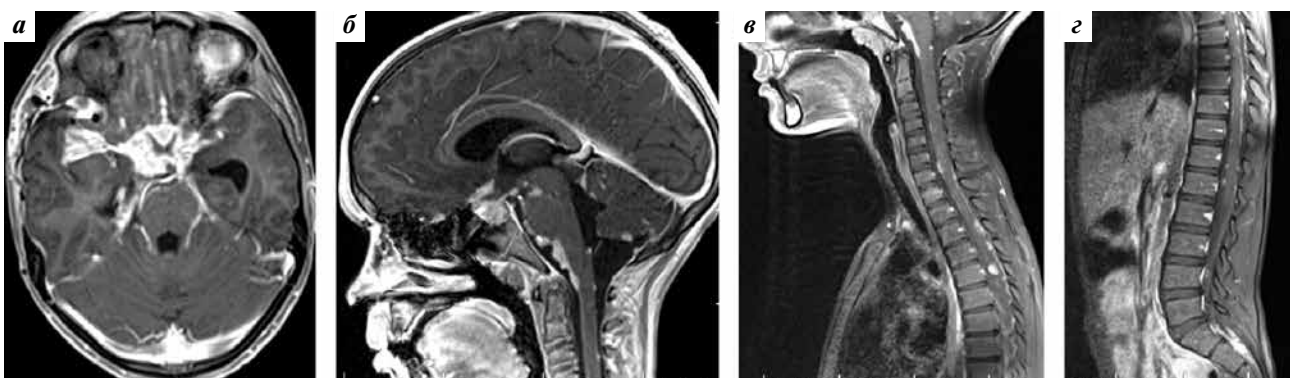
хиазмы, перивентрикулярно боковыми желудочками. В спинном мозге отмечается выраженное утолщение оболочек с выраженным патологическим накоплением КВ. Гистологическое заключение: фрагменты мозговой ткани, в которой отмечается диффузное распространение полиморфноклеточной опухоли с большим количеством ганглиозных клеток, наличием эозинофильных телец. Заключение: ДЛГО (рис. 5).

С декабря 2017 по март 2018 г. была проведена индуктивная фаза ПХТ по схеме протокола SIOP-LGG/2004 (карбоплатин и винкристин). При МРТ всех отделов ЦНС в марте 2018 г. отмечалась отрицательная динамика по сравнению с МРТ от ноября 2017 г. в виде увеличения размеров и количества опухолевых очагов. При молекулярно-генетическом исследовании в гене BRAF была обнаружена замена с.1799 T>A (V600E). Учитывая отрицательную динамику по данным МРТ (рис. 6) после химиотерапии (ХТ) 1-й линии, обширное распространение опухоли с поражением как головного,



**Рис. 5.** В субарахноидальном пространстве определяется ткань опухоли, четко отграниченная от прилегающей глиальной ткани (H&E,  $\times 50$ ) (a). Ткань опухоли сформирована клетками вытянутой формы, с умеренно выраженным клеточным полиморфизмом. Клетки содержат обильную эозинофильную цитоплазму и округлые ядра с глыбчатым хроматином. Митотическая активность не определяется (H&E,  $\times 400$ ) (б). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с anti-synaptophysin,  $\times 100$ . В клетках опухоли выявлена экспрессия synaptophysin (в). ИГХ-исследование с anti-NF,  $\times 200$ . Часть неопластических элементов экспрессирует NF (г). ИГХ-исследование с Ki-67,  $\times 50$ . Проллиферативная активность низкая, до 3 % (д)

**Fig. 5.** Normal brain tissue with well demarcated subarachnoid tumor mass (H&E,  $\times 50$ ) (a). Tumor cells are pleomorphic, vary in shape and size, with abundant eosinophilic cytoplasm. Neoplastic cells contain round or ovoid nuclei with salt-pepper chromatin. Mitotic figures are absent (H&E,  $\times 400$ ) (б). Immunohistochemistry (IHC) study with anti-synaptophysin,  $\times 100$ . Tumor cells show strongly positive expression of synaptophysin (в). IHC study with anti-NF,  $\times 200$ . Some of neoplastic elements exhibit NF-positivity (г). IHC study with Ki-67,  $\times 50$ . According to Ki-67 proliferative activity is low about 3 % (д)



**Рис. 6.** На серии магнитно-резонансных томограмм головного и спинного мозга с контрастным усилением до анти-BRAF терапии визуализируется выраженное диффузное накопление парамагнетика по оболочкам головного и спинного мозга: а, б — T1-ВИ головного мозга в аксиальной и сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества; в, г — T1-ВИ спинного мозга в сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 6.** On a series of magnetic resonance imaging with contrast of the brain and spinal cord before anti-BRAF therapy, a pronounced diffuse accumulation of paramagnet in the meninges of the brain and spinal cord is visualized: а, б — T1WI of the brain in the axial and sagittal planes using contrast; в, г — T1WI of the spinal cord in the sagittal plane using contrast



так и спинного мозга, наличие мутации V600E в гене BRAF в ткани опухоли, консилиумом было принято решение о назначении анти-BRAF терапии препаратом вемурафениб в дозе 700 мг/м<sup>2</sup> (720 мг/сут). С мая 2018 г. в течение 2 лет ребенок получал вемурафениб. На МРТ, проведенной через 8 мес после начала таргетной терапии (рис. 7), был зафиксирован полный ответ, который сохраняется по сегодняшний день. Ребенок переносил лечение удовлетворительно, единственным нежелательным явлением была кожная токсичность I степени (сыпь на запястьях). На протяжении всего периода лечения эпилептических приступов не повторялось. Мальчик посещал общеобразовательную школу в течение всего периода терапии.

#### Клинический случай 4

**Пациент Л.** Заболевание манифестировало в возрасте 3 лет (ноябрь 2013 г.) с жалоб на головные боли, боли в шее, рвоту. При МРТ ЦНС в январе 2014 г. до и после КУ выявлена интрамедуллярная опухоль на уровне C2–C3 позвонков, диссеминация по субарханоидальным пространствам в головной и спинной мозг (хиазмальные и охватывающие цистерны, по вентральному контуру ствола и крыше IV желудочка). При исследовании спинного мозга отмечалось его утолщение на уровне C2–C3 и интрамедуллярные изменения на уровне C2–C3 без накопления КВ. При КУ отмечалось контрастирование по оболочкам в шейном, грудном отделах спинного мозга и мелкие участки в корешках конского хвоста.

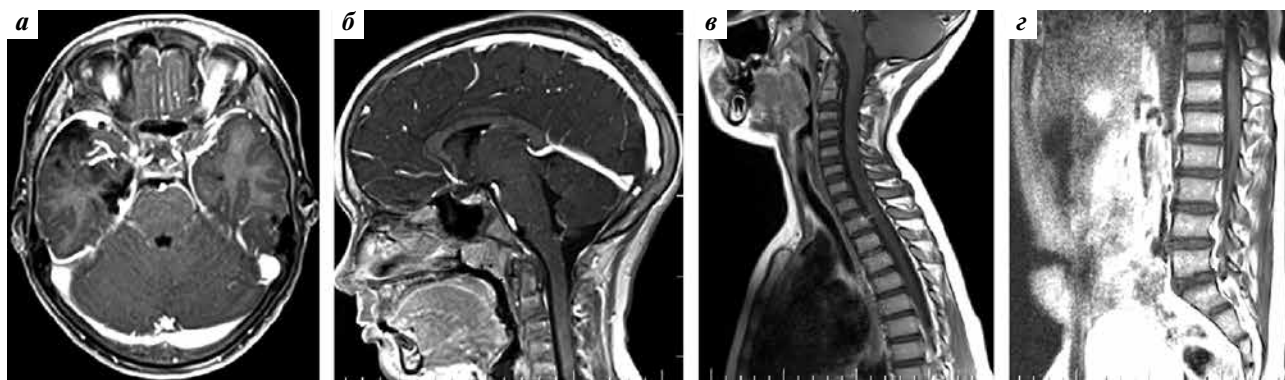
В январе 2014 г. в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России выполнено частичное удаление объемного образования на уровне C2–C3. Гистологическое заключение: пилоидная астроцитома с фокальным повышением Ki-67 до 8 %. В феврале 2014 г. выполнена операция ВПШ. При МРТ ЦНС в феврале 2014 г. по сравнению с МР-исследованием от января 2014 г. отрицательной динамики не выявлено.

С марта 2014 по февраль 2015 г. получал ПХТ по схеме протокола SIOP-LGG/2004 (карбоплатин и винкристин). МРТ ЦНС в марте 2015 г.: C3. С марта по июль 2015 г. получал монокимиотерапию препаратом винбластин (до 52-й недели включительно) из-за аллергической реакции на карбоплатин. Наблюдался ортопедами в связи с нестабильностью шейного отдела позвоночника на уровне C2–C3.

С июля 2015 по февраль 2016 г. находился на динамическом наблюдении. При МРТ ЦНС от ноября 2015 г. до и после КУ отмечаются: увеличение площади множественных небольших кистозных очагов поражения в базальной цистерне вокруг ножки мозга латерально; увеличение размера очага поражения дорзально преддверно-улиткового нерва справа; увеличение площади поражения латерально IV желудочка мозга; увеличение площади поражения вокруг перекреста зрительных нервов, во внутримедуллярной цистерне в медиальном отделе височной доли кортикально, а также внутри желудочка в задних рогах бокового желудочка головного мозга (рис. 8), а также в височных рогах, как и на высоте C3 и C2 интраспинально. При КУ отмечается постоянно возрастающее неравномерное контрастирование твердой мозговой оболочки с очагом поражения на уровне тела поясничного позвонка L1, заполняющим весь позвоночный канал. Обнаружено незначительное увеличение размеров множественных внутрижелудочковых очагов поражения.

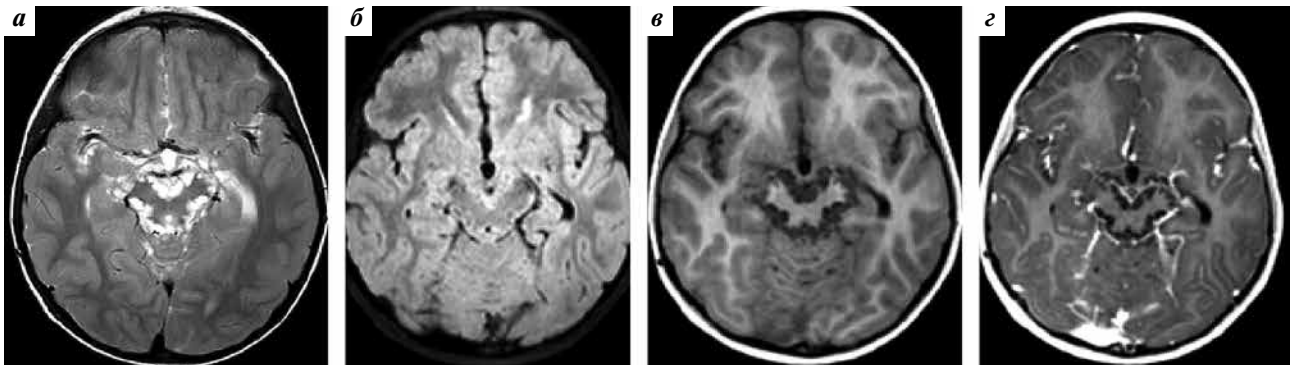
Дважды выполнялась позитронная-эмиссионная томография головного и спинного мозга с <sup>11</sup>C-метионином, признаков метаболически активной опухолевой ткани обнаружено не было.

С февраля по декабрь 2016 г. получил 10 циклов ПХТ по схеме: цисплатин и этопозид в 1–3-й дни каждого 28-дневного цикла. При МРТ ЦНС в динамике отмечалась C3. С января 2017 г. находился на динамическом наблюдении.



**Рис. 7.** На серии магнитно-резонансных томограмм головного и спинного мозга с контрастным усилением во время проведения анти-BRAF терапии отмечается регресс опухолевых очагов: а, б — T1-ВИ головного мозга в аксиальной и сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества; в, г — T1-ВИ спинного мозга в сагиттальной плоскости с применением контрастного вещества

Fig. 7. On a series of magnetic resonance imaging with contrast of the brain and spinal cord during anti-BRAF therapy, regression of tumor foci is noted: а, б — T1WI of the brain in the axial and sagittal planes using contrast; в, г — T1WI of the spinal cord in the sagittal plane using contrast



**Рис. 8.** На серии магнитно-резонансных томограмм визуализируются множественные ликворокистозные участки перивентрикулярно и в области базальных ликворных цистерн вокруг ножек мозга (с умеренной их атрофией) и мозжечка без признаков накопления парамагнетика: а – T2-ВИ в аксиальной плоскости; б – FLAIR в аксиальной плоскости; в – T1-ВИ в аксиальной плоскости; г – T1-ВИ в аксиальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 8.** On a series of magnetic resonance imaging multiple cerebrospinal fluid cystic areas are visualized periventricularly and in the area of the basal cisterns around the cerebral peduncles (with moderate atrophy) and cerebellum without signs of contrast accumulation: а – T2WI in the axial plane; б – FLAIR in the axial plane; в – T1WI in the axial plane; г – T1WI in the axial plane using contrast

При МРТ ЦНС до и после КУ в июле 2019 г. отмечается отрицательная динамика в виде появления новых очагов и увеличения накопления КВ по оболочкам головного мозга (рис. 9), увеличения размера очага в спинном мозге.

При позитронной-эмиссионной/компьютерной томографии головного мозга с  $^{11}\text{C}$ -метионином в июле 2019 г. выявлена отрицательная динамика поражения церебральных структур в виде появления множества очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата (индекс накопления от 1,4 до 2,26), связанных с оболочками.

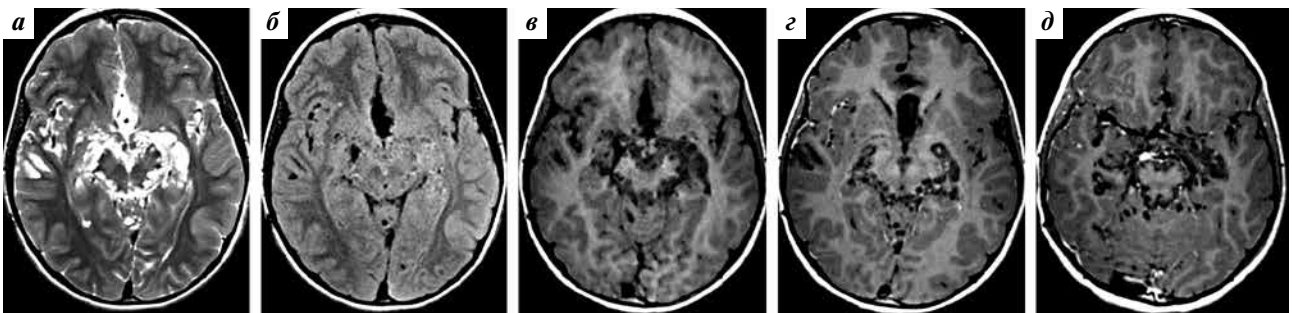
В августе 2019 г. проведена операция: удаление опухоли полюса правой височной доли. Гистологическое заключение: морфологическая картина в большей степени соответствует ДЛГО.

С конца августа по ноябрь 2019 г. проводилась терапия препаратами бевацизумаб и винбластин.

При МРТ ЦНС в декабре 2019 г. выявлена минимальная отрицательная динамика.

При молекулярно-генетическом исследовании мутаций в гене BRAF и 3 наиболее часто встречающихся химерных транскриптов KIAA1549-BRAF обнаружено не было. Тем не менее, учитывая высокую частоту встречаемости (до 75 %) химерного транскрипта KIAA1549-BRAF, консилиумом было принято решение о попытке проведения анти-МЕК терапии препаратом траметиниб.

С середины декабря 2019 г. была начата терапия траметинибом в дозе 0,025 мг/кг/сут (1 мг/сут), однако при 1-й контрольной МРТ была визуализирована прогрессия заболевания. Учитывая гистологический диагноз, возраст пациента, объем проведенного ранее лечения, прогрессирование болезни на предшествующих линиях ПХТ, распространенность патологического процесса



**Рис. 9.** На серии магнитно-резонансных томограмм отмечается диффузное поражение мягких мозговых оболочек супра- и интратенториальных структур и эпендимы желудочков множественными кистозно-солидными узловыми образованиями, преимущественно по медиальным отделам височной доли слева, по ходу передних отделов серпа мозга с появлением участков контрастирования в данных областях: а – T2-ВИ в аксиальной плоскости; б – FLAIR в аксиальной плоскости; в – T1-ВИ в аксиальной плоскости; г, д – T1-ВИ в аксиальной плоскости с применением контрастного вещества

**Fig. 9.** A series of magnetic resonance imaging shows a diffuse lesion of the pia mater of the supra- and infratentorial structures and ventricular ependyma by multiple cystic-solid nodules, mainly along the medial temporal lobe on the left, along the anterior sections of the falx cerebri with the appearance of contrast enhancement in this areas: а – T2WI in the axial plane; б – FLAIR in the axial plane; в – T1WI in the axial plane; г, д – T1WI in the axial plane using contrast

и предполагаемую в связи с этим высокую токсичность лучевой терапии (ЛТ), на основании анализа данных литературы о лечении пациентов с аналогичным диагнозом, а также учитывая фокально повышенный до 30 % индекс пролиферативной активности Ki-67, т.е. предполагая высокий пролиферативный потенциал опухоли, консилиумом принято решение о проведении ПХТ 4-й линии в составе Эверолимуса 5 мг/м<sup>2</sup>/сут (разовая доза 5 мг/сут) перорально и Темозоломида (150 мг/м<sup>2</sup>/сут (разовая доза 150 мг/сут) в 1-м цикле, перорально 1–5-й дни, далее — перерыв до 28-го дня; при удовлетворительной переносимости 1-го цикла — увеличение дозы Темозоломида до 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, начиная со 2-го цикла терапии). Терапию 4-й линии получает в течение 20 нед, при МРТ зафиксирована СЗ. Из нежелательных явлений отмечается гиперлипидемия Grade I по CTCAE, рекомендована диета.

### Обсуждение

Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль является редчайшей опухолью ЦНС без установленной степени злокачественности. Со времени 1-й статьи, опубликованной D.J. K. Beck и D.S. Russell в 1942 г., в научной литературе описано всего 115 случаев, которые бы соответствовали диагностическим критериям ДЛГО [5, 6, 8–13]. Ранее ее описывали такими синонимами, как диссеминированное олигодендроглиомоподобное лептоменингеальное новообразование или первичный лептоменингеальный олигодендроглиоматоз [5, 7, 9].

Как правило, ДЛГО манифестирует незаметно, головной болью, далее могут присоединиться симптомы внутричерепной гипертензии, пароксизмальная симптоматика. Грубый неврологический дефицит встречается редко, несмотря на массивную инфильтрацию мозговых оболочек опухолевыми клетками и иногда наличие интрапаренхиматозного компонента в спинном и/или головном мозге [2, 6, 10]. Клинические симптомы на момент постановки диагноза у представленных выше пациентов включали головную боль, рвоту, пароксизмальную симптоматику наряду с диффузной инфильтрацией мозговых оболочек по данным нейровизуализации, что согласуется с данными литературы [5, 6, 10]. Из-за неспецифических клинических проявлений и неспецифических МР-характеристик медленно прогрессирующую ДЛГО можно спутать с менингитом/менингоэнцефалитом, как это произошло у первых 2 наших пациентов. Случаи, когда ДЛГО мимикрировала под менингит, также описаны в зарубежной литературе [13].

Наиболее типичным проявлением ДЛГО на МР-томограммах является диффузное поражение арахноидальных оболочек спинного мозга и корешков конского хвоста, а также оболочек головного мозга — чаще в наружных ликворных пространствах (преимущественно в задней черепной ямке, в области ствола мозга

и по базальным поверхностям полушарий мозга), реже в желудочковой системе. При этом отмечается интенсивное, диффузное, патологическое накопление КВ, иногда с формированием видимого солидного компонента (в том числе с заполнением дурального мешка на уровне корешков конского хвоста). Данные изменения присутствуют почти у всех пациентов с ДЛГО (по данным литературы, отсутствуют у единичных пациентов) [5], однако их нельзя достоверно отличить на МР-томограммах от проявлений лептоменингита. Часто у пациентов с ДЛГО по оболочкам определяются множественные, преимущественно небольшие, не накапливающие КВ кисты, реже — небольшие солидные узлы [6]. Иногда определяется интрапаренхимальный компонент — чаще в спинном мозге, реже в головном мозге. Интрапаренхимальный компонент может быть как контраст-позитивным (чаще), так и контрастнегативным [14]. Нередко при МРТ головного мозга определяется внутренняя гидроцефалия (как осложнение поражения оболочек желудочковой системы, вызывающее затруднение оттока ликвора из нее) [11].

В целом при ДЛГО МРТ ЦНС в типичных случаях позволяет выявить распространенное поражение спинальных и интракраниальных мозговых оболочек, множественные кисты, иногда — с наличием интрапаренхимального компонента в веществе спинного или головного мозга. Данная картина дает возможность предположить наличие опухолевого поражения ЦНС (но в большинстве случаев не позволяет однозначно дифференцировать от менингита) и выбрать оптимальную область для проведения биопсии. Также МРТ незаменима для контроля динамики и определения эффективности проводимого лечения.

Биопсия имеет решающее значение, если подозревается опухолевое происхождение лептоменингеальной инфильтрации. До включения ДЛГО в классификацию ВОЗ при обнаружении данного новообразования морфологи выставляли диагноз: диссеминированная олигодендроглиомоподобная опухоль мягких мозговых оболочек (как это было у нашего 1-го пациента), пилоидная астроцитома (как у нашего 4-го пациента) или глиома низкой степени злокачественности (ГНСЗ) без дополнительных уточнений.

Также обязательно выполнение молекулярно-генетического анализа для выявления специфических aberrаций, которые могут как подтвердить диагноз, так и обеспечить дополнительные варианты лечения. Наиболее распространенные молекулярные находки при ДЛГО — активирующие события в гене *BRAF*. Генетическая перестройка, приводящая к образованию химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF*, встречается в 75 % случаев, в то время как аминокислотная замена в гене *BRAF* V600E является менее распространенной



находкой [6, 7]. У 2 наших пациентов был обнаружен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*, у 1 — мутация V600E в гене *BRAF*.

Стандартных терапевтических опций для детей с ДЛГО не существует. Для лечения проводят как ХТ, так и ЛТ. Обширное распространение опухоли по оболочкам ЦНС требует краниоспинального облучения, однако для контроля глионейрональной опухоли необходимы большие дозы ЛТ, что может привести к тяжелым отдаленными последствиями, учитывая, что средний возраст на момент постановки диагноза ДЛГО составляет 5 лет [15]. D. Aguilera и соавт. описали клиническое улучшение у 6 детей с ДЛГО, получавших ХТ с карбоплатином и винкристином. Однако авторы отметили, что по данным нейровизуализации не было зарегистрировано ни полного, ни частичного ответа, у всех пациентов была СЗ, медиана длительности ответа составила 20 мес [8]. В большинстве работ на сегодняшний день описано лечение стандартными схемами ХТ для ГНСЗ с достижением малого частичного ответа или СЗ [8, 12, 16]. Несмотря на то что большинство ДЛГО — это ГНСЗ, таким пациентам обычно требуется проведение нескольких линий ХТ в течение жизни [8, 12].

Следует отметить, что на сегодняшний день не зарегистрировано достижения ни большого частично-го, ни полного ответа на ХТ у пациентов с ДЛГО по данным МРТ [6, 8, 12, 15]. У нашего 1-го пациента сохраняется СЗ на фоне 1-й линии ХТ карбоплатином и винкристином, у 3-го пациента развилась прогрессия заболевания после индукционной фазы вышеуказанной ХТ, а 4-й пациент получил несколько линий ХТ из-за неоднократной прогрессии заболевания.

В последнее десятилетие терапия ГНСЗ у детей была коренным образом изменена благодаря успешному включению BRAF- и MEK-ингибиторов в схемы лечения [17–21]. F. Del Bufalo и соавт. описали успешный опыт применения вемурафениба у 7 детей с ГНСЗ с мутацией *BRAF*V600E. Полный ответ был зарегистрирован у 1 ребенка, у 3 задокументирован частичный ответ [16]. C. Miller и соавт. описали 2 пациентов с неоперабельными химиорезистентными пилоидными астроцитомами, достигших большого частичного ответа на терапию траметинибом [19]. Из 6 детей с рефрактерными пилоидными астроцитомами, описанными M. Kondyli и соавт., у 5 был обнаружен химерный транскрипт

*KIAA1549-BRAF* и зафиксирован полный/частичный ответ на лечение траметинибом [17]. В I/II фазе клинического исследования применения траметиниба у детей с ГНСЗ с наличием химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* 4 из 23 детей достигли частичного ответа, 14 — СЗ на момент публикации работы [22].

Насколько нам известно, мы представляем первый успешный опыт таргетной терапии ДЛГО. Более того, первый случай полной регрессии ДЛГО во время проведения терапии. Следует отметить, что наши пациенты хорошо переносили таргетную терапию. Единственным нежелательным эффектом лечения была кожная токсичность I–II степени. В I фазе клинического исследования вемурафениба у 19 детей с рецидивирующими/рефрактерными ГНСЗ токсичность III–IV степени включала: вторичную кератоакантому — у 1 пациента; сыпь — у 16; гипонатриемию — у 1; повышение уровня печеночных ферментов — у 4; лихорадку — у 5 пациентов [21]. Использование MEK-ингибиторов у детей с ГНСЗ в I фазе клинического исследования было связано с кожной и желудочно-кишечной токсичностью, а также, редко, с кардиомиопатией и ангиомиопатией сетчатки [22]. Отдаленные последствия таргетной терапии, особенно с учетом решающей роли пути RAS-MAPK в нормальном развитии ЦНС, требуют тщательного наблюдения и изучения.

### Заключение

Клиницисты должны знать о чрезвычайно редком новообразовании — ДЛГО и задумываться о проведении биопсии при обнаружении на МР-томограмме интенсивного диффузного патологического накопления КВ и множественных небольших кист по оболочкам ЦНС.

Учитывая редкость этой опухоли и отсутствие консенсуса относительно терапии, несмотря на ограниченное количество наблюдений, наш опыт позволяет рекомендовать молекулярное тестирование ДЛГО для выявления активирующих событий в гене *BRAF*, а также рассмотрение анти-BRAF/MEK терапии, если обнаружена либо мутация V600E в гене *BRAF*, либо химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения терапии этих пациентов и понимания биологии ДЛГО.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):1–18. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Reifenberger G., Rodriguez F., Burger P.C. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. eds. *World Health Organization classification of tumours of the central nervous system*. 4th ed. Lyon: IARC, 2016. Pp. 152–155.
- Schwetke K.E., Kansagra A., Mceachern J. et al. Unusual high-grade features in pediatric diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: comparison with a typical low-grade example. *Hum Pathol* 2017;(70):105–12. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.06.004.
- Deng M.Y., Sill M., Chiang J. et al. Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features. *Acta Neuropathol* 2018;2(136):239–53. DOI: 10.1007/s00401-018-1865-4.
- Rodriguez F.J., Perry A., Rosenblum M.K. et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol* 2012;124(5):627–41. DOI: 10.1007/s00401-012-1037-x.
- Dodgshun A.J., SantaCruz N., Hwang J. et al. Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: treatment outcomes and BRAF alterations including V600E mutation. *J Neurooncol* 2016;128(2):293–302. DOI: 10.1007/s11060-016-2109-x.
- Rodriguez F.J., Schniederjan M.J., Nicolaides T. et al. High rate of concurrent *BRAF-KIAA1549* gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglioma-like leptomeningeal neoplasms (DOLN). *Acta Neuropathol* 2015;2(129):609–10. DOI: 10.1007/s00401-015-1400-9.
- Aguilera D., Castellino R.C., Janss A. et al. Clinical responses of patients with diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors to chemotherapy. *Child's Nerv Syst* 2017;2(34):329–34. DOI: 10.1007/s00381-017-3584-x.
- Beck D.J.K., Russell D.S. Oligodendrogliomatosis of the cerebrospinal pathway. *Brain* 1942;65(4):352–72.
- Schniederjan M.J., Alghamdi S., Castellano-Sanchez A. et al. Diffuse Leptomeningeal Neuroepithelial Tumor 9 Pediatric Cases With Chromosome 1p/19q Deletion Status and IDH1 (R132H) Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2013;37(5):763–71. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827bf4cc.
- Chen W., Kong Z., Fu J. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour (DLGNT) with hydrocephalus as an initial symptom: a case-based update. *Child's Nerv Syst* 2020;36(3):459–68. DOI: 10.1007/s00381-019-04481-w.
- Abongwa C., Cotter J., Tamrazi B. et al. Primary diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors of the central nervous system: Report of three cases and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2020;37(3):248–58. DOI: 10.1080/08880018.2019.1711270.
- Quesada A.G., Roldan P.P., la Madrid A.M. et al. Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumour Simulating Tuberculous Meningitis in a 13-Year-Old Girl. *Pediatr Neurosurg* 2018;53(2):140–2. DOI: 10.1159/000485249.
- Tiwari N., Tamrazi B., Robison N. et al. Unusual radiological and histological presentation of a diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) in a 13-year-old girl. *Child's Nerv Syst* 2019;35(9):1609–14. DOI: 10.1007/s00381-019-04074-7.
- Kang J.H., Buckley A.F., Nagpal S. et al. A Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumor Without Diffuse Leptomeningeal Involvement: Detailed Molecular and Clinical Characterization. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018;9(77):751–6. DOI: 10.1093/jnen/nly053.
- Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A. et al. *BRAF*V600E Inhibitor (Vemurafenib) for *BRAF*V600E Mutated Low Grade Gliomas. *Front Oncol* 2018;8:526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526.
- Kondyli M., Larouche V., Saint C. et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018;2(140):435–44. DOI: 10.1007/s11060-018-2971-9.
- Wagner L.M., Mysers J.S., Lukins D.E. et al. Targeted therapy for infants with diencephalic syndrome: A case report and review of management strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2018;5(65):e26917. DOI: 10.1002/pbc.26917.
- Miller C., Guillaume D., Dusenbery K. et al. Report of effective trametinib therapy in 2 children with progressive hypothalamic optic pathway pilocytic astrocytoma: documentation of volumetric response. *J Neurosurg Pediatr* 2017;3(19):319–24. DOI: 10.3171/2016.9.PEDS16328.
- Bouffet E., Kieran M., Hargrave D. et al. Trametinib therapy in pediatric patients with low-grade gliomas (LGG) with BRAF gene fusion; a disease-specific cohort in the first pediatric testing of trametinib. *Neuro Oncol* 2018;20(suppl\_2):i114. DOI: 10.1093/neuonc/now059.387.
- Nicolaides T., Nazemi K., Crawford J. et al. A safety study of vemurafenib, an oral inhibitor of BRAFV600E, in children with recurrent/refractory BRAFV600E mutant brain tumor: PNOC-002. *Neuro Oncol* 2017;19(suppl\_6):vi188. DOI: 10.1093/neuonc/now168.761.
- Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A. et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTTC) study. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1135–44. DOI: 10.1093/neuonc/now282.

## Вклад авторов

Э.Ф. Валиахметова: получение клинических данных и их анализ, разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание рукописи;

Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова: получение клинических данных и их анализ, обсуждение и научное редактирование рукописи;

А.В. Артёмов, Г.В. Терещенко: анализ нейровизуализационных данных, анализ данных литературы по теме статьи;

Л.А. Ясько, А.Е. Друй: молекулярно-генетический анализ опухолей;

А.П. Шехтман: проведение гистологических исследований, редактирование текста рукописи;

Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

## Author's contributions

A.F. Valiakhmetova: clinical data obtaining and analysis, study design development, analysis of literature data on the subject, manuscript preparation;

L.I. Papusha, E.A. Sal'nikova: clinical data obtaining and analysis, manuscript discussing and assembling;

G.V. Tereshchenko, A.V. Artemov: analysis of neuroimaging data, analysis of literature data on the subject;

L.A. Yas'ko, A.E. Druy: molecular-genetic analysis of tumors;

A.P. Shekhtman: histopathologic analysis, editing of the manuscript;

G.A. Novichkova, A.I. Karachunskii: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Э.Ф. Валиахметова / A.F. Valiakhmetova: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>

Л.И. Папуша / L.I. Papusha: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

А.В. Артёмов / A.V. Artemov: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

Г.В. Терешченко / G.V. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Е.А. Сальникова / E.A. Sal'nikova: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Л.А. Ясько / L.A. Yas'ko: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

А.Е. Друй / A.E. Druy: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

А.П. Шехтман / A.P. Shekhtman: <https://orcid.org/0000-0001-5461-7442>

Г.А. Новичкова / G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Parents of all patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.07.2020. Принята к публикации: 24.12.2020.

Article submitted: 30.07.2020. Accepted for publication: 24.12.2020.