Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. Т. 31. № 1. С. 124–137
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2023;31(1):124–137

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.124-137
УДК: 616-006.6

CC BY
OPEN ACCESS

Мозкові метастази невідомого первинного раку: презентація клінічних випадків

Дубенко О.Є.[1,2], ORCID: 0000-0002-4911-5613, e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Кулініч Г.В.[1], ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Прохорова Е.Б.[1], ORCID: 0000-0002-4519-6436, e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
Кульчаєва Т.В.[1], ORCID: 0000-0001-3110-641X, e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
Данилюк С.В.[1], ORCID: 0000-0002-9971-0410, e-mail: danyliuksvit@gmail.com

[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Brain metastases of cancer of unknown primary: presentation of clinical cases

Dubenko O.E.[1,2], ORCID: 0000-0002-4911-5613, e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Kulinich H.V.[1], ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Prokhorova E.B.[1], ORCID: 0000-0002-4519-6436, e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
Kulchaeva T.V.[1], ORCID: 0000-0001-3110-641X, e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
Danyliuk S.V.[1], ORCID: 0000-0002-9971-0410, e-mail: danyliuksvit@gmail.com

[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

невідомий первинний рак, мозкові метастази, первинна гліома, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Дубенко Ольга Євгеніївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення променевої патології та паліативної медицини;
вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© Дубенко О.Є., Кулініч Г.В., Прохорова Е.Б., Кульчаєва Т.В., Данилюк С.В., 2023

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Метастази в головний мозок – мозкові метастази (ММ), є найпоширенішими внутрішньочерепними пухлинами у дорослих і виникають у 3–10 разів частіше, ніж первинні пухлини головного мозку. У 15% пацієнтів із ММ первинну пухлину неможливо визначити, це так звані ММ невідомого первинного раку. Невідомий первинний рак займає сьоме/восьме місце серед поширених злоякісних пухлин і є четвертою за поширеністю причиною смерті, пов'язаною з раком, часто характеризується раннім та агресивним метастатичним поширенням, поганою відповіддю на хіміотерапію та невтішний прогноз.
Мета роботи. Дослідити на прикладі клінічних випадків перебіг мозкових метастазів при невідомому первинному раку.
Матеріали та методи дослідження. Клінічне спостереження пацієнта Н., 50 років, у якого діагностовано метахронне захворювання з метастатичним ураженням лімфовузлів, ексцизійна біопсія яких встановила метастаз плоскоклітинної незроговілої карциноми та солітарне об'ємне новоутворення головного мозку, що при первинному дослідженні було розцінене як гліома IV. Клінічне спостереження пацієнта Б., 40 років, у якого первинним проявом захворювання було солітарне новоутворення головного мозку, патогістологічне дослідження якого було розцінене як метастаз дрібноклітинної нейроендокринної карциноми III градації, але локалізація первинного раку встановлена не була. Обстеження та лікування проводилось в умовах Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».
Результати та їх обговорення. Представлено клінічні випадки мозкових метастазів невідомого первинного раку у двох пацієнтів 50 и 40 років, який за даними патогістологічного дослідження був, ймовірно, низькодиференційованою плоскоклітинною аденокарциномою. Показані труднощі діагностичного пошуку первинного раку та лікування таких пацієнтів.
Висновки. Мозкові метастази невідомого первинного раку, також і як диференціальна діагностика первинних гліом головного мозку і солітарних метастазів, залишаються складною діагностичною і терапевтичною медичною проблемою, яка є викликом як для онкологів, так і для нейрохірургів і неврологів. Необхідне подальше вивчення цієї проблеми для ефективного лікування таких пацієнтів.

Для цитування:

Дубенко О.Є., Кулініч Г.В., Прохорова Е.Б., Кульчаєва Т.В., Данилюк С.В. Мозкові метастази невідомого первинного раку: презентація клінічних випадків. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2023. Т. 31. № 1. С. 124–137. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.124-137

Key words:

cancer of unknown primary, brain metastases, primary glioma, clinical case.

For correspondence:

Dubenko Olha Yevheniivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Care;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© *Dubenko O.E., Kulinich G.V., Prokhorova E.B., Kulchaeva T.V., Danylyuk S.V., 2023*

ABSTRACT

Background. Metastases to the brain (brain metastases (BM)) are the most common intracranial tumors in adults and occur 3–10 times more frequently than primary brain tumors. In 15% of patients with BM, the primary tumor cannot be determined, which is known as BM cancer of unknown primary. Cancer of unknown primary is the seventh/eighth common malignancy and the fourth leading cause of cancer-related death, often characterized by early and aggressive metastatic spread, poor response to chemotherapy, and poor prognosis.
Purpose – To study the course of brain metastases in cancer of unknown primary on the example of clinical cases.
Materials and methods. Clinical observation of male patient N., 50 years old, who was diagnosed with a metachronous disease with metastatic damage to the lymph nodes, the excisional biopsy of which established a metastasis of squamous non-keratinous carcinoma and a solitary voluminous neoplasm of the brain, which during the initial examination was considered as IV glioma. Clinical observation of patient B., 40 years old, in whom the primary manifestation of the disease was a solitary neoplasm of the brain, the pathohistological examination of which was regarded as a metastasis of grade III small cell neuroendocrine carcinoma, but the localization of the primary cancer was not established. The examination and treatment were performed in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
Results. The clinical cases of BM cancer of unknown primary in two patients aged 50 and 40 years old, which according to histopathological examination were probably low-differentiated squamous cell adenocarcinoma, are presented. The difficulties of diagnostic search for primary cancer and treatment of such patients are shown.
Conclusion. Brain metastases cancer of unknown primary, as well as the differential diagnosis of primary brain gliomas and solitary metastases, remain a complex diagnostic and therapeutic medical problem that is a challenge for oncologists, neurosurgeons and neurologists alike. Further study of this problem is necessary for the effective treatment of such patients.

For citation:

Dubenko OE, Kulinich GV, Prokhorova EB, Kulchaeva TV, Danylyuk SV. Brain metastases of unknown primary cancer: presentation of clinical cases. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2023;31(1):124–137. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.124-137

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники – директор Інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський, доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The work is a fragment of the planned research project of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of the individual approaches to antiblastomic therapy in patients recovered from COVID-19», state registration number: 0121U112052, applied, period for performance: 2022–2024, led by Director of Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi; Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkyi.

ВСТУП

Метастази в головний мозок (мозкові метастази (ММ)) є найпоширенішими внутрішньочерепними пухлинами у дорослих і виникають у 3–10 разів частіше, ніж первинні пухлини головного мозку [1]. Приблизно 8–20% хворих на рак страждають від симптомних ММ, хоча в серіях аутопсій спостерігалась захворюваність

INTRODUCTION

Metastases to the brain (brain metastases (BM)) are the most common intracranial tumors in adults and occur 3–10 times more frequently than primary brain tumors [1]. Approximately 8–20% of cancer patients suffer from symptomatic BM, although in some autopsies the incidence of up to 40% has been observed. BM can be

до 40%. ММ можуть бути причиною появи неврологічних симптомів у пацієнтів з раніше недіагностованим раком. Частіше ММ виявляють при раку легенів (20–56% пацієнтів), грудних залоз (5–20%) та шкіри (меланома) (7–16%). Однак приблизно у 15% пацієнтів із ММ первинну пухлину неможливо визначити. Ці випадки є відомими як ММ невідомого первинного раку (Brain metastases Cancer of unknown primary – (CUP) (BM-CUP) [2]. CUP займає сьоме/восьме місце серед поширених злоякісних пухлин, становить 2–5% усіх злоякісних пухлин і є четвертою за поширеністю причиною смерті, пов'язаною з раком. CUP може проявлятися метастазами. Він часто характеризується раннім та агресивним метастатичним поширенням, поганою відповіддю на хіміотерапію та невтішний прогноз [3; 4]. Розуміння виникнення BM-CUP, незважаючи на його відносну частоту та несприятливий результат, все ще залишається неповним [5].

У даний час діагностичний стандарт CUP, як викладено в рекомендаціях Європейського товариства медичних онкологів (ESMO), включає фізичне обстеження, основні аналізи крові та біохімію, а також комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудної клітки, черевної порожнини та таза, а також дослідження тканин для гістологічної характеристики та імуногістохімії; подальші тести повинні бути проведені на основі клінічної картини та профілю імуногістохімії. Крім того, у випадку CUP рекомендації Європейської асоціації нейроонкології (EANO) щодо ММ рекомендують мамографію та/або ультразвукове дослідження молочної залози та, якщо результат негативний, позиційну емісійну томографію всього тіла з 18F-фтордезоксиглюкозою (FDG-PET) [6; 7].

Невідомий первинний рак (CUP) – це загальний термін, який використовується для класифікації гетерогенної групи метастатичних ракових захворювань на основі відсутності ідентифікованої первинної пухлини. Клінічно CUPs характеризуються набором відмінних ознак, включаючи ранню метастатичну дисемінацію за нетиповою картиною, агресивний клінічний перебіг, слабку відповідь на емпіричну хіміотерапію та, як наслідок, коротку тривалість життя [8; 9]. Середня виживаність для хворих з BM-CUP коливається від 3 до 12 місяців, хоча інколи повідомляється про довшу виживаність. Прогноз BM-CUP у порівнянні з ММ з відомих джерел первинного раку дискутується. У більшості досліджень не повідомляється про суттєві відмінності у виживаності між пацієнтами з ММ відомого чи невідомого походження. Пацієнти з BM-CUP показали кращу виживаність при виявленні первинного раку (після латентного періоду > 3 місяців). Це було пов'язано з пізнім системним прогресуванням і доцільністю пухлиноспецифічної хіміотерапії. Загалом наявність екстракраніальних метастазів, вік, локалізація та кількість ММ, а також стан працездатності є прогностичними факторами в більшості досліджень [10].

Ми наводимо два клінічних випадки пацієнтів, у яких розвинулося метастатичне ураження головного мозку, але первинний рак, незважаючи на повне стандартне обстеження, не був виявлений.

Мета роботи – дослідити на прикладі клінічних випадків перебіг мозкових метастазів при невідомому первинному раку.

the cause of the development of neurological symptoms in patients who were not previously diagnosed with cancer. BM are more often detected in lung cancer (20–56% of patients), breast cancer (5–20%), and skin cancer (melanoma) (7–16%). But in 15% of patients with BM, the primary tumor cannot be determined. These cases are known as brain metastases of the cancer of unknown primary (BM-CUP) [2]. CUP ranks seventh/eighth among the most common malignancies (2–5% of all malignancies) and is the fourth leading cause of cancer-related death. CUP may manifest itself with metastases. It is often characterized by early and aggressive metastatic spread, poor response to chemotherapy, and unfavorable prognosis [3; 4]. Despite the frequency and unfavorable outcome of the BM-CUP, there is still a lack of understanding of its formation [5].

Diagnostic standard for the CUP, as it is outlined in the recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO), currently includes a physical examination, fundamental blood tests, and biochemistry, and also computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of chest, abdominal cavity, and pelvis, and also an examination of tissues for histological characteristics and immunohistochemistry; further tests must be performed based on the clinical picture and immunohistochemical profile. Moreover, according to the recommendations of the European Association of Neuro-Oncology (EANO), mammography and/or ultrasound breast examination is recommended in CUP, and if the result is negative, then positive emission tomography of the whole body with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) is recommended [6; 7].

Cancer of unknown primary (CUP) is a general term that is used for the classification of a heterogeneous group of metastatic cancer diseases based on the absence of the identified primary tumor. CUPs are clinically characterized by a set of distinct features, including early atypical metastatic dissemination, aggressive clinical course, poor response to empirical chemotherapy, and, as a result, short life duration [8; 9]. The average survival of patients with BM-CUP ranges from 3 to 12 months, although sometimes longer survival is reported. BM-CUP forecast, compared to BM from the known sources of primary cancer, is debatable. In most studies, significant differences in survival between patients with BM of known and unknown origin are not reported. Patients with BM-CUP demonstrated better survival when the primary cancer was detected (after the latent period > 3 months). It was connected with late systemic progression and the relevance of tumor-specific chemotherapy. In general, the presence of extracranial metastases, age, localization, number of BM, and the health state are prognostic factors in most studies [10].

We provide 2 clinical cases of patients who developed metastatic lesions of the brain, but primary cancer, despite the complete standard examination, was not detected.

The objective of the work is to study the course of the brain metastases in the cancer of unknown primary on the example of clinical cases.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнт Н.

Пацієнт Н., 1972 р.н, вважає себе хворим з лютого 2022 року, коли став відмічати набряки нижніх кінцівок (більше лівої), біль в лівій паховій ділянці. Амбулаторно обстежувався у судинного хірурга, встановлено діагноз: посттромбофлебічний синдром, гострої судинної патології не виявлено. 28.06.2022 р. проведено КТ органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза, за даними якої, ймовірне, лімфопроліферативне захворювання із залученням нижніх паратрахеальних, бронхопульмонарних, парааортальних, загальних лімфатичних вузлів клубових – ліворуч, зовнішніх клубових – зліва. З отриманими результатами хворий звернувся до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» для консультації гематолога, йому було рекомендовано верифікацію шляхом трепан-біопсії лімфатичних вузлів з подальшим морфологічним та імуногістохімічним (ІГХ) дослідженням матеріалу. 04.07.2022 р. була проведена трепан-біопсія зовнішнього клубового лімфатичного вузла ліворуч. ПГЗ №22SP045192 від 12.07.22: метастази злоякісної епітеліоїдної пухлини, найбільш ймовірно, карциноми, можливо, плоскоклітинної карциноми. ІГХ №22CN007698 від 29.07.22: метастази низькодиференційованої аденокарциноми без експресії органоспецифічних маркерів (виключені плоскоклітинна та перехідноклітинна карциноми). Враховуючи вищезазначені результати, встановлено діагноз: Метастази аденокарциноми в лімфатичні вузли з первинно невизначеного вогнища TxNxM1, IVст, 2 кл.гр. З 09.2022 р. по 10.2022 р. отримав 2 цикли поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою XELOX в умовах іншої установи. 17.10.22 р. раптово, вранці у пацієнта з'явились скарги на виражений головний біль, запаморочення, нудоту, слабкість у лівих кінцівках. Ургентно доставлений до неврологічного стаціонару, де було виконано МРТ головного мозку: ознаки непластичного об'ємного утворення правої тім'яної частки з наявністю великої ділянки вазогенного набряку, зміщення серединних структур. 18.10.22 р. в нейрохірургічному відділенні Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №7» ХМР виконано оперативне втручання: кістково-пластична трепанація в правій тім'яній ділянці, видалення внутрішньомозкової пухлини правої тім'яної частки. При патогістологічному дослідженні №3322023 від 02.11.22 р. отримано заключення: гліобластома (M944013, G IV). З 18.11.2022 року пацієнт знов потрапляє до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», де його представлено на онкорадіологічному консиліумі, встановлено діагноз: Метахронне захворювання: 1) Метастатичне ураження лімфовузлів з ПНВ TxNxM1, IV ст., стан після трепан-біопсії зовнішнього клубового лімфовузла ліворуч 04.07.22, стан після 2 циклів ПХТ (XELOX) 09-10.22., 2 кл.гр; 2) Гліобластома правої тім'яної частки G IV, стан після хірургічного лікування (18.10.22), рекомендовано: післяопераційний курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) на ділянку головного мозку, відкрита біопсія лімфатичних вузлів, консультація хіміотерапевта для вирішення питання щодо продовження ПХТ. З 09.11.22 р. по 15.11.22 р. проведено післяопераційний курс ДПТ на ділянку

MATERIALS AND METHODS

Patient N.

Patient N., 1972 year of birth, has considered himself ill since February 2022 when he started noticing swelling of the lower limbs (the left limb was more swollen), and pain in the left inguinal region. He was examined by a vascular surgeon on an ambulatory basis, the diagnosis was established: postthrombophlebitic syndrome and no acute vascular pathology were detected. On 28.06.2022 CT of the chest, abdominal and pelvic organs was performed. According to the CT data, a possible lymphoproliferative disease with the involvement of lower paratracheal, bronchopulmonary, para-aortic, left common iliac, and left external iliac lymph nodes was detected. With the obtained results the patient turned to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for the hematologist consultation, he was recommended to undergo a verification of lymph nodes via trephine biopsy with the further morphological and immunohistochemical examination of the material. On 04.07.2022 a trephine biopsy of the left external iliac lymph node was performed. Pathohistological report No.22SP045192 dated 12.07.22: metastases of the malignant epithelioid tumor, most likely of the carcinoma, namely, the squamous cell carcinoma. Immunohistochemical test No.22CN007698 dated 29.07.22: metastases of the poorly differentiated adenocarcinoma with no expression of the organ-specific markers (squamous cell and transitional cell carcinomas were excluded). Taking into account the abovementioned results, the following diagnosis was established: Metastases of the adenocarcinoma to the lymph nodes from the site of unknown primary TxNxM1, stage IV, clinical group 2. From 09.2022 to 10.2022 the patient received 2 cycles of polychemotherapy according to the XELOX regimen in a different institution. On 17.10.22, in the morning the patient suddenly felt significant headache, dizziness, nausea, and weakness in the left limbs. He was urgently taken to the neurological inpatient facility, where brain MRI was performed: signs of a neoplastic mass lesion of the right parietal lobe with the presence of a large area of vasogenic edema, midline shift. On 18.10.22 in the Neurosurgery Department of the municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital No.7» of Kharkiv City Council a surgical intervention was performed: bone-plastic trepanation in the right parietal lobe, the removal of the intracerebral tumor of the right parietal lobe. In pathohistological examination No. 3322023, dated 02.11.22, the following report was received: glioblastoma (M944013, G IV). On 18.11.22 the patient was again in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», where he was presented at a board of oncological radiology, and the following diagnosis was established: Metachronous disease: 1) Metastatic lesion of the lymph nodes with the site of unknown primary TxNxM1, stage IV, condition after the trephine biopsy of the left external iliac lymph node 04.07.22, condition after 2 cycles of polychemotherapy (XELOX) 09-10.22., clinical group 2; 2) Glioblastoma of the right parietal lobe G IV, condition after the surgical intervention (18.10.22); the following treatment is recommended: a postsurgical course of external beam radiation therapy (EBRT) on the brain region, an open biopsy of the lymph nodes, a consultation with chemo-

головного мозку (РОД 2 Гр, СОД 10 Гр), подальше проведення ДПТ визнане недоцільним, оскільки у пацієнта наростає неврологічна та судинна симптоматика. 22.11.22 р. проведена ексцизійна біопсія надключичного лімфатичного вузла ліворуч. ПГЗ №13513-19 від 02.11.22 р.: найімовірніше метастаз плоскоклітинної незроговілої карциноми (М 8070\6). 17.12.22 р.: Консиліум відділення клінічної онкології та гематології: враховуючи морфологічний результат ексцизійної біопсії лімфатичного вузла рекомендовано паліативну ПХТ за смехою паклітаксел 150 мг, карбоплатин 200 мг в монохромному режимі на базі відділення променевої патології та паліативної медицини. На момент надходження до відділення скарги на виражений біль у лівій паховій ділянці, хребті, слабкість в нижніх кінцівках, головний біль, погіршення пам'яті, підвищення артеріального тиску. Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Тяжкість стану зумовлена проявами ракової інтоксикації на фоні генералізації захворювання, вираженим больовим синдромом, що не купірується прийомом ненаркотичних анальгетиків, судинними ускладненнями (тромбоз, лімфостаз). Свідомість затьмарена, контакт утруднений, відповідає на питання односкладно, дезорієнтований. Положення тіла – вимушене (лежить у ліжку або сидить у візку), потребує сторонньої допомоги при зміні положення тіла. Відмічається набряклість обличчя, кістей, нижніх кінцівок, лімфостаз лівої ноги III ст., ліва нога значно збільшена в розмірах, рухи нею неможливі. На шкірі лівої ноги – трофічні виразки, шкіра ущільнена, багряного кольору. Аксилярні лімфатичні вузли + 2 см, пахові + 3 см в діаметрі. Перкуторно над легенями легеневий звук, аускультативно дихання жорстке, розсіяні сухі хрипи, ЧДД 19 хв. Межі відносної серцевої тупості розширені +1 см. Тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія ЧСС 100–120 уд. на хв., АТ 140/80 мм рт ст. (максимальне 180/110 мм рт ст.), пацієнт в процесі гормонотерапії – дексаметазон 8 мг постійно, прийом наркотичних анальгетиків – налбуфін 10 мг, трамадол 37,5 мг 4 рази на день. Язик обкладений білястим нальотом по передній поверхні, з відбитками зубів на поверхні. Живіт збільшений вздутий, чутливий в правому підребер'ї. Печінка збільшена + 2 см, селезінка пальпується + 2см, безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Стул – закрепи 3–5 днів, випорожнення після клізми чи проносного, дізуричні явища, ніктурія. Неврологічний статус: Зіниці d=s, рухи очей не обмежені, лівобічна геміанопсія, обличчя симетричне, язик по середній лінії, мова, ковтання не порушені. М'язова сила знижена в лівій руці до 4 балів, в лівій нозі – до двох балів, сухожильні рефлекси вище зліва, порушень чутливості немає. Пальце-носову пробу виконує задовільно, прийняти вертикальне положення не може.

Лабораторні дані: в клінічному аналізі крові помірна анемія (гемоглобін 111 г/л, еритроцити 3,82 х 1012) , низький рівень тромбоцитів (124 х 109), низький гематокрит (34%), лейкоцитоз 12,78 х 109.

Біохімічні аналізи без суттєвих відхилень.

ЕКГ: ритм синусовий, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Порушення процесів реполяризації по передньо-верхівко-перегородково-бічних відділах лівого шлуночка.

УЗДГ магістральних судин: хід судин фізіологічний, ознак стенозування просвіту судин не виявлено.

therapist on the matter of the continuation of polychemotherapy. From 09.11.22 to 15.11.22 a postsurgical course of EBRT on the brain region was performed (single boost dose of 2 Gy, total boost dose of 10 Gy); further EBRT was considered irrelevant because of the patient's neurological and vascular symptomatology. On 22.11.22 an excisional biopsy of the left supraclavicular lymph node was performed. Pathohistological report No.13513-19 dated 02.11.22: most likely – metastasis of the squamous cell non-keratinous carcinoma (M 8070\6). 17.12.22: Board of the Department of Clinical Oncology and Hematology: taking into account the morphological result of the excisional biopsy of the lymph node, the patient was recommended to undergo a palliative polychemotherapy according to the regimen paclitaxel 150 mg, carboplatin 200 mg in monochrome mode at the premises of the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine. At the moment when the patient was brought to the department, he had the following complaints: severe pain in the left inguinal region, and vertebral column, weakness in the lower limbs, headache, memory impairment, increase in arterial pressure. Objectively: condition of moderate severity. The condition's severity was caused by the manifestations of cancer intoxication in the setting of the generalization of the disease, severe pain syndrome that cannot be relieved by the intake of narcotic analgesics, vascular complications (thrombosis, lymphostasis). The patient was in a confused mental state, and contact with him was impeded. He was answering the questions with one-syllable words and was disoriented. The body position was compulsory (the patient was either lying in the bed or sitting in a wheelchair), and he also required external assistance to change the body position. The swelling of the face, bones, lower limbs, and stage 3 lymphedema of the left leg were observed. The left leg was significantly enlarged, and the patient could not move it. There were trophic ulcers on the skin of the left leg, the skin itself was purpuric and hard. The axillary lymph nodes were enlarged in diameter by 2 cm, and the inguinal lymph nodes – by 3 cm. The vesicular breath sound was normal, but the breathing was auscultatory hard with scattered dry rale, respiration rate – 19 breaths per minute. The borders of relative cardiac dullness were enlarged by 1 cm. The heart tones were muffled and rhythmical, there was tachycardia, heart rate: 100–120 beats per minute. Arterial pressure – 140/80 mm Hg (maximal – 180/110 mm Hg). Over the course of hormone therapy, the patient received 8 mg of dexamethasone constantly and also took narcotic analgesics – nalbuphine 10 mg, tramadol 37,5 mg 4 times a day. The tongue's anterior surface was coated with white fur, with teeth indentations on the surface. The stomach was enlarged and bloated, sensitive in the right hypochondrium. The liver was enlarged by 2 cm, the spleen was palpated, also enlarged by 2 cm, painless. Pasternatsky's symptom was negative from both sides. Bowel movement – constipation for 3–5 days, defecation after an enema or an aperient, dysuric manifestations, nycturia. Neurological condition: Pupils d=s, eye movements – not limited, left-sided hemianopsia, the face – symmetrical, midline tongue protrusion, no dysphasia and dysphagia. Muscle power in the left hand was decreased to 4 points, in the left leg – to 2 points, tendon reflexes were higher on the left, no sensation disorders were detected. The patient performed the finger-to-nose test satisfactorily and could not take an upright stance.

За даними інших досліджень (ультразвукове, фіброгастродуоденоскопія, колоноскопія) виявлений хронічний гастродуоденіт в стадії ремісії, хронічний коліт, дивертикульоз сигмовидної кишки, кила стравохідного отвору діафрагми.

З 02.12.22 р. по 22.12.22 р. – 1 цикл ПХТ, з деякою позитивною динамікою (больовий синдром зменшився, конгломерат лімфатичних вузлів у лівій паховій ділянці зменшився в розмірах). З 08.01.23 р. погіршення стану: у хворого відмічаються пароксизмальні порушення самопочуття з лихоманкою, відчуттям жару, тремором, відчуттям задухи, болями в ділянці серця, підвищення АТ до 180/100 мм рт ст., серцебиття до 140 уд/хв, запаморочення, відчуття страху смерті. При повторному МРТ головного мозку 11.01.2023 р.: післяопераційний дефект речовини правої тім'яної частки, виконаний ліквором, з перифокальним гліозом з нерівномірним периферичним постконтрастним підсиленням. Дефект широко сполучається з хронічною субдуральною гематомою на рівні правої гемісфери. Мас-ефект на правий боковий шлуночок. Субкортикально в дорзальному відділі правої лобної частки вогнище післяконтрастного підсилення до 5 мм з перифокальним набряком (прогресія захворювання). За рішенням мультидисциплінарної комісії – рекомендовано симптоматичну терапію.

Laboratory data: in the blood test – moderate anemia (hemoglobin 111 g/l, erythrocytes 3,82 x 1012), low level of thrombocytes (124 x 109), low hematocrit (34%), leukocytosis 12,78 x 109.

Biochemical tests – no significant abnormalities.

ECG: sinus rhythm, hypertrophy of the left ventricular myocardium. Impairment of repolarization processes in anterior superior lateroseptal regions of the left myocardium.

Doppler ultrasonography of the great vessels: normal course of vessels, no signs of vessel lumen stenosis.

According to the data of other examinations (ultrasound, fibrogastroduodenoscopy, colonoscopy) chronic gastroduodenitis in remission, chronic colitis, diverticulosis of the sigmoid colon, gastroesophageal hernia.

From 02.12.22 to 22.12.22 the patient received 1 cycle of polychemotherapy which resulted in some positive changes (abatement of pain syndrome, reduction in size of the conglomerate of the lymph nodes in the left inguinal region). 08.01.23 – deterioration in the patient's condition: paroxysmal disorders of well-being with fever, fever sensation, tremor, the feeling of suffocation, heart pain, increase in arterial pressure to 180/100 mm Hg, heart rate: up to 140 beats per minute, dizziness, feeling of fear of death. On 11.01.2023 a repeated brain MRI was performed: postsurgical defect of the matter of the right parietal lobe filled with cerebrospinal fluid, with perifocal gliosis with unequal peripheric contrast enhancement. The defect was extensively connected with chronic subdural hematoma at the level of the right hemisphere. Mass effect on the right lateral ventricle. Subcortically in the dorsal region of the right frontal lobe – the focus of postcontrast enhancement up to 5 mm with perifocal edema (progression of the disease). According to the decision of the multidisciplinary board, symptomatic therapy was recommended.

Пацієнт Б.

Пацієнт Б., 1982 року народження. Захворів у серпні 2022 року, коли з'явився незвичний головний біль, зниження пам'яті, а також напади, які починались з відчуття неприємного невідомого запаху, після чого відчуття запаморочення та дезорієнтованості, які тривали близько 1,5 хвилини, та повторювались 1 раз на 2–3 дні. При МРТ головного мозку (18.10.2022 р.) виявлене об'ємне новоутворення лівої скроневої частки мозку з неоднорідним підсиленням на постконтрастних сканах стінки та вузла до 15 х 12 мм. 21.10.2022 р. в нейрохірургічному відділенні пацієнту було проведено хірургічне лікування – субтотальне видалення інтрацеребрального об'ємного новоутворення лівої скроневої частки. При гістологічному дослідженні ВИК Б №32085-93 (31.10.2022) був отриманий результат – метастаз дрібноклітинного раку. У листопаді 2022 р. пацієнт був направлений до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» для проведення післяопераційного курсу ДПТ з діагнозом «Внутрішньомозкове новоутворення лівої скроневої частки з невиявленого первинного вогнища. Стан після остеопластичної трепанації черепа в лівій лобно-скроневій ділянці, субтотального видалення інтрацеребрального новоутворення лівої скроневої частки. Епілептичний синдром». При надходженні зберігаються скарги на зниження пам'яті та епілептичні напади, які починаються з відчуття невизначеного запаху без втрати свідомості. В неврологічному статусі осередкові симптоми відсутні. Мультидетекторна

Patient B.

Patient B., 1982 year of birth. The patient got ill in August 2022 when he developed an uncommon headache, hypomnesia, and also strokes which began with the feeling of an unpleasant unknown smell, and afterward, the patient felt dizzy and disoriented. These strokes lasted for about one and a half minutes and repeated once per 2–3 days. According to the brain MRI dated 18.10.2022 a space-occupying lesion was detected in the left temporal lobe of the brain with non-homogeneous enhancement on the postcontrast scan of the wall and knot up to 15x12 mm. On 21.10.2022 the patient received surgical treatment in the Neurosurgical Department – subtotal removal of the intracerebral space-occupying lesion in the left temporal lobe. In the histological examination ВИК Б No.32085-93 (31.10.2022) the following result was obtained: metastasis of small cell carcinoma. In November 2022 the patient was referred to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for him to undergo a post-surgical course of EBRT with the diagnosis of «Intracerebral lesion in the left temporal lobe from the site of unknown primary. Condition after the osteoplastic trepanation of the skull in the left fronto-temporal lobe. Epileptic syndrome». When the patient was brought to the department, he had complaints of hypomnesia and epileptic seizures, which began with the feeling of an unpleasant unknown smell without loss of consciousness. Multidetector computed tomography of chest, abdominal cavity, retroperitoneal space, and pel-

комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору, таза (12.11.2022 р.): переконливих даних за неопластичне ураження органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору, таза не виявлено.

Лабораторні результати клінічного та біохімічного аналізів крові без відхилень від норми.

ІГХ дослідження №22SP082946 тканини видаленого новоутворення: в клітинах пухлини визначено позитивну реакцію на синаптофізин та хроматин А, частина клітин позитивна на INSM1, Ber-EP4. Морфологія новоутворення найбільше характерна для метастазу дрібноклітинної нейроендокринної карциноми III градації (SCNEC G3). Дані пухлини не експресують органоспецифічні маркери, що унеможливлює встановлення локалізації первинного вогнища пухлинного росту.

Повторна МРТ головного мозку (25.11.2022 р., №1102225) виявила посттрепанаційний дефект скроневої кістки, прикритий кістним лоскутом, клиноподібний дефект кортико-субкортикальних відділів скроневої частки. На цьому рівні пластинчата субдуральна гігрома до 4,5 мм завтовшки. В медіальних відділах лівої скроневої частки із залученням гіпокампу, парагіпокампальної звивини, мигдалику візуалізується об'ємне утворення, що залучає кору та білу речовину розмірами 41х46 мм без чіткого контуру, із кістозним компонентом, що заповнене рідинним вмістом. Перифокальний набряк відсутній. На іншому протязі в структурі головного мозку без об'ємних та вогнищевих змін. Висновок: МР-ознаки інфільтративного об'ємного утворення лівої скроневої частки, вірогідно гліального ряду, скоріше G3. Стан після часткового видалення (рис. 1).

vis (12.11.2022): no convincing data on the neoplastic lesion of the organs of chest, abdominal cavity, retroperitoneal space, and pelvis were detected.

Laboratory results of clinical and biochemical blood tests – without abnormalities.

Immunohistochemical examination No.22SP082946 of the tissue of the removed lesion: in the tumor cells a positive reaction to synaptophysin and chromatin A was determined, and some cells were positive for INSM1, Ber-EP4. The morphology of the lesion was the most characteristic of metastasis of grade 3 small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC G3). These tumors do not express organ-specific markers, thus it is impossible to establish localization of the primary site of tumor growth.

A repeated brain MRI (25.11.2022, No.1102225) detected the post-trepanation defect of the temporal bone covered with a bone flap and the sphenoidal defect of the cortico-subcortical regions of the temporal lobe. At this level, a lamellar subdural hygroma up to 4,5 mm thick was detected. In medial regions of the left temporal lobe involving the hippocampus, the parahippocampal gyrus, and the amygdala a space-occupying lesion was visualized. It included cortex and white matter with dimensions of 41x46 mm with no clear contour and with a cystic component filled with fluid. There was no perifocal edema. In other structures of the brain, no space-occupying and focal lesions were detected. Conclusion: MRI signs of the infiltrative space-occupying lesion of the left temporal lobe, presumably of the glial layer, apparently G3. Condition after partial removal (Fig.1).

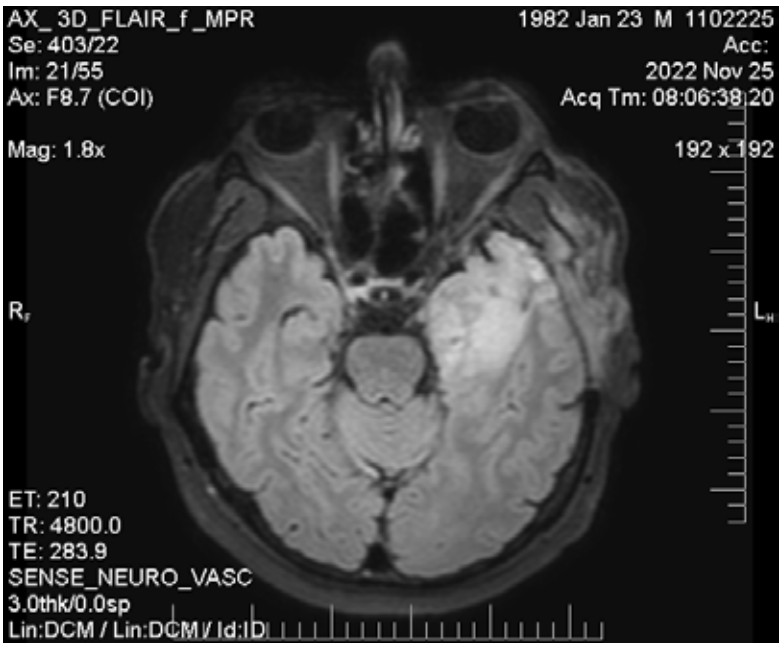


Рис. 1. МРТ пацієнта Б. (після операційного втручання). В медіальних відділах лівої скроневої частки із залученням гіпокампу, парагіпокампальної звивини, мигдалику візуалізується об'ємне утворення, що залучає кору та білу речовину розмірами 41х46 мм без чіткого контуру, із кістозним компонентом, що заповнене рідинним вмістом. Перифокальний набряк відсутній

Fig. 1. MRI of patient B. (after surgical intervention). In medial regions of the left temporal lobe involving the hippocampus, the parahippocampal gyrus, and the amygdala a space-occupying lesion was visualized. It included cortex and white matter with dimensions of 41 x 46 mm with no clear contour and with a cystic component filled with fluid. There was no perifocal edema

На теперішній час пацієнт отримує лікування препаратом «Фінлепсин-ретард» 800 мг на добу, епілептичні напади відсутні. Головний біль не турбує.

Presently, the patient is receiving treatment with «Finlepsin-retard» 800 mg per day, epileptic seizures and headache are absent. He continues receiving special

Продовжує спеціальне лікування в Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» згідно з рішенням мультидисциплінарної комісії: ДПТ (Clinac 600) на ділянку головного мозку до СОД 40 Гр, (РОД 2 Гр), паліативна ПХТ (карбоплатин 600 мг 1-й день, етопозид (СД 600 мг)).

Дослідження МРТ головного мозку в динаміці (05.04.2023 р.) виявило збільшення розмірів ділянки ураження лівої скроневої частки до 77х57х40 мм, збільшення розмірів кістозних включень до 33х23 мм (МР-сигнал не ізоінтенсивний з ліквору) та легкий перифокальний набряк (переважно вазогенний) (рис. 2).

treatment in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», according to the decision of the multidisciplinary board: EBRT (Clinac 600) on the brain region up to total boost dose of 40 Gy (single total dose of 2 Gy), palliative polychemotherapy (carboplatin 600 mg on the 1st day, etoposide (total dose of 600 mg)).

The brain MRI examination in real time (05.04.2023) detected enlargement of the lesion to 77x57x40 mm, enlargement of the cysts to 33x23 mm (MR signal was not isointense from cerebrospinal fluid), and mild perifocal edema (mostly vasogenic) (Fig. 2).

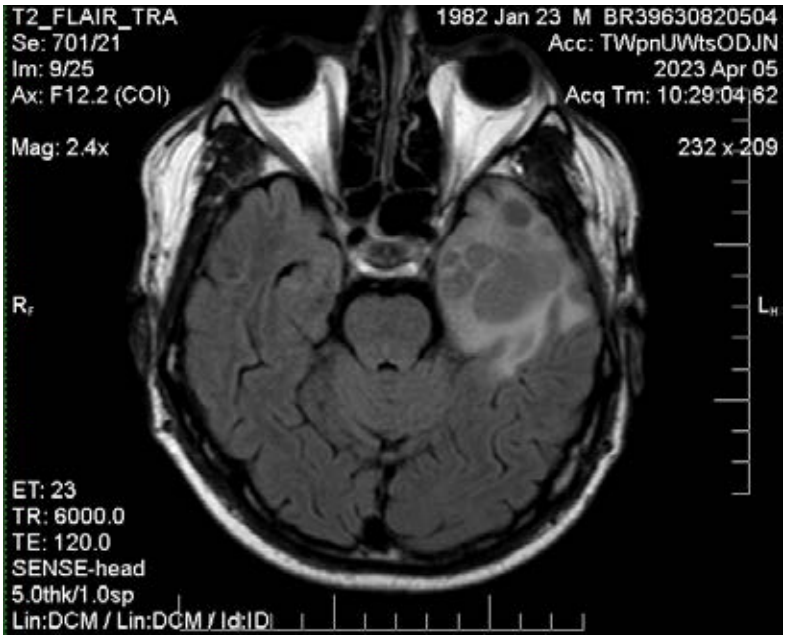


Рис. 2. МРТ головного мозку пацієнта Б. Збільшення розмірів ділянки ураження лівої скроневої частки з кістозними включеннями та перифокальним набряком
Fig. 2. Brain MRI of patient B. Enlargement of the lesion of the left temporal lobe with cysts and perifocal edema

Повторна мультидетекторна комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору, таза (06.04.2023 р.) не виявила ніяких змін, окрім конкременту лівого сечоводу.

Часто діагноз ураження головного мозку повинен бути підтверджений гістологічним дослідженням з використанням ексцизійної біопсії пухлини. З точки зору морфології ракові метастази у головний мозок можуть мати такі форми: поодинокі солітарні вузли, множинні солітарні вузли, канцероматоз тканини мозку та мозкових оболонок. Макроскопічно метастатичні пухлини мають вигляд добре відмежованих вузлів без капсули, що локалізуються в корі або субкортикально, сіруватобілуватого або жовтувато-коричневатого кольору, з наявністю центральних некрозів та перитуморального набряку. Незважаючи на досить характерні морфологічні ознаки як плоскоклітинного раку, так і гліобластоми, ММ можуть значно відрізнятися від первинної невточненої пухлини за рахунок втрати свого диференціювання. Так у пацієнта Н. метастази в лімфатичні вузли були представлені великими комплексами багатошарового плоского епітелію, що складався з атипових клітин типу шипуватих різних розмірів та форми. У більшості комплексів клітини карциноми мали світлу гомогенну еозинофільну цитоплазму, округлі або овальні ядра, та чітко виражені ядерця (рис. 3).

A repeated multidetector computed tomography of the organs of the chest, abdominal cavity, retroperitoneal space, and pelvis (06.04.2023) did not detect any changes, except for the concretion of the left ureter.

The diagnosis of a brain lesion is often required to be confirmed by histological examination with the use of an excisional biopsy of the tumor. From the point of morphology, cancer metastases to the brain can have the following forms: single solitary nodules, multiple solitary nodules, carcinomatosis of the brain tissue, and meninges. Metastatic tumors macroscopically have the appearance of well-circumscribed nodules without a capsule, and they are localized in the cortex or subcortically. They are off-white or yellowish-brown and contain central necroses and peritumoral edema. Despite the differential morphological peculiarities of both squamous cell cancer and glioblastoma, BM can significantly differ from the tumor of unknown primary due to the loss of their differentiation. Thus, in patient N. metastases to the lymph nodes were represented by the large complexes of the multilayer squamous epithelium, which consisted of atypical spinous cells of various sizes and shapes. In most complexes, carcinoma cells had a light homogeneous eosinophilic cytoplasm, roundish or oval cores, and clearly expressed nucleoli (Fig. 3).

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

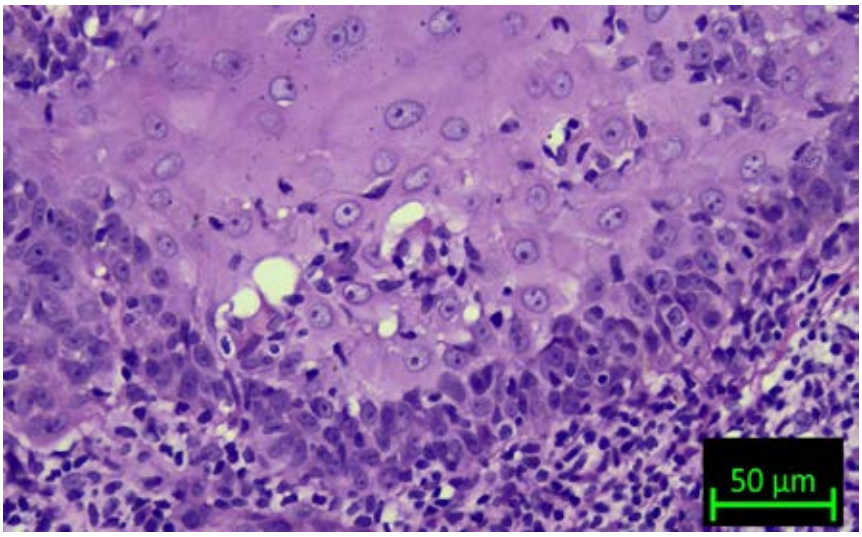


Рис. 3. Пацієнт Н. Метастази плоскоклітинної карциноми в паховий лімфовузол. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400
Fig. 3. Patient N. Metastases of the squamous cell carcinoma to the inguinal lymph node. Staining with hemotoxin and eosin, x400

Пухлина головного мозку, що була трактована як гліобластома, складалася з різко поліморфних епітеліоподібних клітин, різних розмірів, веретеноподібної форми з ледь помітною світлою або еозинофільною цитоплазмою; нуклеоли нерівномірної величини, місцями гіперхромні, у вигляді глибокого темно-синього кольору або блідих безструктурних зерен. Патологічні мітози виявлялися практично у кожному полі зору (рис. 4).

The brain tumor which was regarded as a glioblastoma consisted of extremely polymorphic epithelial-like cells of various sizes, spindle-like shape with barely visible right or eosinophilic cytoplasm; nucleoli of uneven sizes, occasionally hyperchromatic, in the form of vibrant deep blue color or pale structureless seeds. Pathological mitoses were detected basically in every field of vision (Fig. 4).

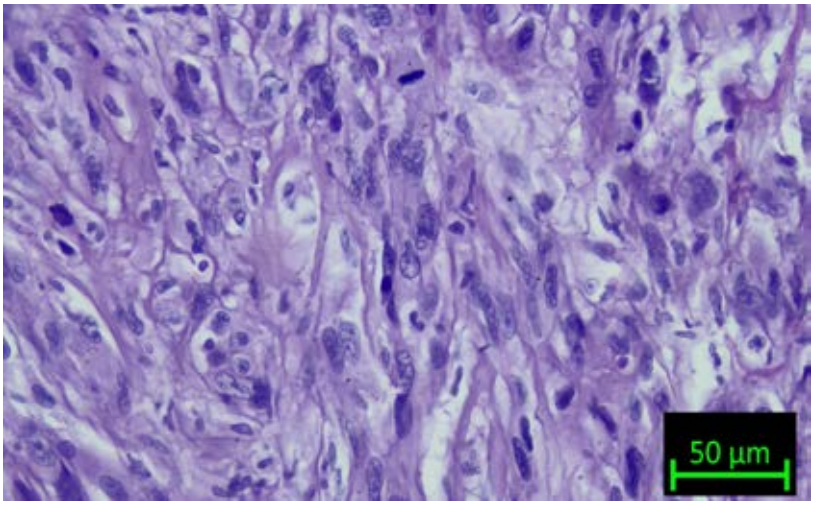


Рис. 4. Пацієнт Н. Метастази плоскоклітинної карциноми в головний мозок. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400
Fig. 4. Patient N. Metastases of squamous cell carcinoma to the brain. Staining with hemotoxin and eosin, x400

Звертало на себе увагу утворення десмопластичної строми та наявність некрозів паренхіми пухлини. Така гістологічна будова пухлини головного мозку дійсно нагадувала веретеноклітинну саркому або гліобластому. В подібних випадках необхідним є імуногістохімічне фенотипування метастазу для встановлення його гістогенезу.

Desmoplastic stroma and the presence of the necrosis of the tumor parenchyma stood out. Such histological structure of the brain tumor resembled spindle-like sarcoma or glioblastoma. In similar cases, immunohistochemical phenotyping of the metastasis is necessary for determining its histogenesis.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Перший наведений клінічний випадок має дві особливості. По-перше, у пацієнта з ММ, а також з масивним метастатичним ураженням тазових, заочеревинних, медіастинальних лімфовузлів, які при гісто-

The first presented clinical case has two peculiarities. Firstly, in the patient with BM and massive metastatic lesions of pelvic, retroperitoneal, and mediastinal lymph nodes which in the histological examination were identi-

логічному дослідженні були ідентифіковані як метастази низькодиференційованої аденокарциноми, первинний рак не був виявлений, незважаючи на всебічне обстеження. По-друге, неопластичне об'ємне новоутворення правої тім'яної частки головного мозку мало солідний характер, обширну ділянку вазогенного набряку, і було розцінене при нейрохірургічному видаленні з патогістологічним висновком як гліобластома (9440/з; G-IV). Повторна МРТ головного мозку через 3 місяці виявила нові вогнища з післяконтрастним підсиленням та вазогенним набряком, які розцінені як метастатичне ураження. Перебіг захворювання був невпинно прогресуючим, не зважаючі на усі види терапії.

У другому випадку захворювання дебютувало клінічними симптомами внутрішньомозкового новоутворення у вигляді загальномозкових симптомів та фокальних епілептичних нападів з сенсорним початком. Для обох випадків при патогістологічному дослідженні було доведено метастазування низькодиференційованої плоскоклітинної карциноми. Але у другому випадку при повторній МРТ (без урахування анамнестичних даних) наявне об'ємне новоутворення скроневої частки розцінено як новоутворення гліального ряду.

Одним з основним симптомів метастазів у головний мозок є головний біль, повідомляється також, що у багатьох пацієнтів симптоми дуже схожі на ті, які спостерігаються при первинних пухлинах мозку. Зокрема, оцінки показують, що 50 % пацієнтів з метастазами в мозок мають моторний або мовний дефіцити, а 10–15% мають судоми. Але приблизно у 10% пацієнтів з метастазами в головний мозок перебіг безсимптомний, і поширення захворювання визначається за допомогою стандартної візуалізації [11].

Переважним способом виявлення уражень головного мозку, незалежно від того, чи є вони первинним раком мозку, таким як гліобластома, чи є метастатичними ураженнями, що походять з інших первинних локалізацій, є МРТ із застосуванням контрасту. Незважаючи на точність МРТ, КТ часто використовується, коли МРТ недоступне або не підходить для окремого випадку, також доступність, ефективність і економічна ефективність КТ-зображень роблять його методом вибору для виявлення уражень головного мозку. Однак МРТ має перевагу у створенні багатоплощинних зображень із вищим контрастом. Зображення, отримані за допомогою Т2-зваженої МРТ, більш чутливі до менших уражень. Незважаючи на високу чутливість МРТ, частка пацієнтів з ураженням головного мозку отримують хибнопозитивний діагноз, заснований виключно на МРТ, метастатичного або первинного раку. Гліоми високого ступеня злоякісності і солітарні метастази в головний мозок мають схожий вигляд на нейровізуалізаційних зображеннях, що часто призводить до діагностичних помилок. Поява уражень на МРТ або КТ не завжди дає можливість встановити конкретний діагноз. Навіть після дослідження кількох зображень діагноз залежить від багатьох інших факторів. Якщо ураження вказує на рак, радіологи та онкологи повинні визначити, чи є це ураження первинною пухлиною головного мозку, такою як гліобластома, чи метастазами з нелокалізованого місця в іншому місці тіла. Приблизно 80% випадків метастазів у мозок діагностують у пацієнтів, які вже мають відоме первинне вогнище раку, що полегшує диференціальну діагностику. У випадках синхронного

fied as metastases of poorly differentiated adenocarcinoma, the primary cancer was not detected despite the thorough examination of the patient. Secondly, the neoplastic space-occupying lesion of the right parietal lobe of the brain was solid and had an extensive area of vasogenic edema, and was regarded as a glioblastoma (9440/з; G-IV) in neurosurgical removal with the pathohistological conclusion. Repeated MRI of the brain detected new loci with postcontrast enhancement and vasogenic edema which were regarded as metastatic lesions. The course of the disease was constantly progressing despite all the kinds of therapy.

In the second case, the disease made its debut with clinical symptoms of intracerebral neoplasm in the form of cerebral symptoms and focal epileptic seizures with a sensory basis. In both cases, metastasis of poorly differentiated squamous cell carcinoma was proven in the pathohistological examination. But in the second case, the repeated MRI (without taking into account the medical history data) showed a space-occupying lesion of the temporal lobe which was regarded as the lesion of the glial layer.

One of the main symptoms of metastases to the brain is headache. It is also reported that in many patients symptoms are very similar to ones that are observed in primary brain tumors. In particular, estimates show that 50% of the patients with brain metastases have motor or speech deficit, and 10–15 % have cramps. But in about 10% of the patients with brain metastases, the course is symptomless and the advancement of the disease is determined by the means of standard visualization [11].

The predominant method of detecting brain lesions, regardless of the fact whether they are primary brain cancer such as glioblastoma or metastatic lesion that originate from primary localizations, is MRI with contrast. Despite the accuracy of MRI, CT is often used when MRI is inaccessible or not relevant in a certain case. Furthermore, the accessibility, effectiveness, and economic efficiency of CT images make it a method of choice for detecting brain lesions. But MRI has an advantage in creating multiplanar images with higher contrast. Images received by the means of T2-weighted MRI are more sensitive to smaller lesions. Despite the high sensitivity of MRI, some patients with brain lesion receive a false-positive diagnosis of metastatic or primary cancer based exclusively on MRI. Gliomas with a high degree of malignancy and solitary metastases to the brain have a similar appearance on the neuro-images which often leads to diagnostical mistakes. The presence of lesions on MRI or CT does not always give the possibility to establish a certain diagnosis. Even after examining several images, diagnosis depends on a lot of other factors. If the lesion indicates cancer, radiologists and oncologists must determine whether this lesion is a primary brain tumor, such as glioblastoma, or whether it is metastasis from an unlocalized place in another part of the body. About 80% of brain metastases cases are diagnosed in patients which have a known primary site of cancer which makes differential diagnostics easier. In cases of simultaneous manifestation in patients, primary cancer is diagnosed approximately at the same time as metastases in the brain are detected. But before the primary site is found, it can be very unclear if the brain lesion is metastatic or not [12]. Besides, in 15% of patients with diagnosed metastases to the brain, the primary site of cancer remains unknown despite careful examination.

прояву у пацієнтів діагностують первинний рак приблизно в той самий час, коли виявляють метастази в головному мозку. Але до того, як буде знайдено первинне місце, може бути дуже незрозуміло, чи є ураження головного мозку метастатичними чи ні [12]. Крім того, у 15% пацієнтів з діагностованими метастазами в мозок первинне місце раку залишається невідомим, незважаючи на ретельне дослідження. Для диференціації первинних гліом і метастазів у мозок використовуються такі методи, як перфузійна МРТ [13].

Позитронно-емісійна томографія є хорошим інструментом для виявлення невідомого первинного раку при підозрі на метастази в мозок. Прогрес у радіологічній візуалізації, включаючи МРТ, значно полегшив диференціальну діагностику між раковими та неракових ураженнями. Перш ніж поставити діагноз раку, радіологи шукають кілька особливостей, характерних для уражень. Однак зовнішній вигляд первинних пухлин головного мозку та метастазів головного мозку часто досить схожий, що ускладнює їх розрізнення, особливо якщо розглядати лише одне зображення. На МРТ-зрізах метастатичні ураження часто виглядають як невеликі, чітко окреслені ураження, що посилюють кільце, оточені набряком. Вони також можуть виявляти центральний некроз або крововилив, або те й інше. Гліоми також мають центральний некроз, оточений кільцем контрастного посилення; вони також зазвичай супроводжуються набряком, що має масовий ефект [14]. Дослідження показують, що ураження, спричинені метастазами та гліомами, мають однакову частоту гіпоінтенсивних меж на МРТ, зважених на Т2, і однакову частоту гетерогенних центрів або центрального некрозу [15]. Іншим фактором, який може істотно вплинути на диференціальну діагностику уражень головного мозку, є локалізація та кількість уражень. Приблизно у 20–40% хворих на рак розвиватимуться множинні метастази в мозок, порівняно з 30–40% пацієнтів, у яких розвиватиметься один метастаз у мозок. Виявлено, що солітарні ураження головного мозку є метастатичними лише у 15% пацієнтів з невідомою первинною локалізацією. Порівняння зображення уражень мозку виявляє значну різницю між поширеністю множинних уражень при метастазах головного мозку (55%) і гліоми (23%). Крім того, при гліомі нелокалізовані мультифокальні ураження зустрічаються рідко. Часто враховується коефіцієнт дифузії води навколо місця пухлини. Повідомляється про суттєві відмінності значень уявного коефіцієнта дифузії в ділянці гіперінтенсивності (відновлення інверсії, ослабленої рідиною), що оточує ураження і посилюють кільце, спричинені метастазами в головний мозок і гліомами. З цих причин множинні ураження головного мозку набагато більш підозрілі щодо метастазів у мозок, ніж одиничні ураження. Однак, щоб поставити діагноз, необхідно ретельно проаналізувати рентгенологічні дані та симптоми. В ідеалі докази патології слід отримати за допомогою біопсії для підтвердження діагнозу [16, 17].

Симптоми та прояви метастазів у головному мозку та гліобластоми можуть бути досить схожими, але прогноз для пацієнта може бути зовсім іншим. Виживання пацієнтів з метастазами в мозок часто залежить від первинної локалізації, але зазвичай становить близько 12 тижнів. Оптимальні схеми лікування при гліобластомі і при метастазах головного мозку сильно відрізняються. Хороший прогноз в обох групах пацієнтів залежить від належного лікування захворю-

For the differentiation of primary gliomas and brain metastases such methods as perfusion MRI are used [13].

Positron-emission tomography is a great tool for the detection of cancer of unknown primary at suspicion on brain metastases. The progress in radiologic imaging, including MRI, made differential diagnostics between cancer and non-cancer lesions significantly easier. Before establishing the diagnosis of cancer, radiologists search for several features, peculiar to lesions. But the appearance of the primary brain tumors and brain metastases is often quite similar, therefore it makes it more difficult to distinguish them, especially when looking only at one image. On the MRI cross-sections metastatic lesions often look like small, well-circumscribed lesions with enhanced contours that are surrounded by swelling. They can also detect central necrosis or bleeding, or both. Gliomas also have central necrosis surrounded by the ring of contrast enhancement; they are also usually accompanied with swelling which has a mass effect [14]. Studies show that lesions caused by metastases and gliomas have the same frequency of hypointense borders on T2-weighted MRI and the same frequency of heterogeneous centers or central necrosis [15]. Another factor that can have a significant impact on differential diagnostics of brain lesions is the localization and number of lesions. In approximately 20–40% of cancer patients, multiple metastases to the brain develop, compared to 30–40% of the patients who develop one metastasis to the brain. It has been found that solitary brain lesions are metastatic only in 15% of the patients with localization of unknown primary. Comparison of brain lesion images allows significant difference between the advancement of multiple lesions in the brain metastases (55%) and glioma (23%) to be determined. Moreover, unlocalized multifocal lesions are rare in glioma. The water diffusion coefficient around the tumor location is often taken into account. Significant differences between the values of the imaginary diffusion coefficient in the area of hyperintensity (recovery of inversion impaired by fluid) are reported. This area surrounds the lesion and enhances the ring caused by brain metastases and gliomas. For these reasons, multiple brain lesions are much more suspicious for brain metastases than solitary lesions. But, to establish a diagnosis, it is necessary to carefully analyze radiographic data and symptoms. Ideally, pathological evidence should be obtained by the means of a biopsy to confirm the diagnosis [16, 17].

Symptoms and manifestations of brain metastases and glioblastoma can be quite similar, but the prognosis for a patient can be completely different. Survival of patients with brain metastases often depends on primary localization, but it is usually about 12 weeks. Optimal treatment regimens for glioblastoma and brain metastases differ significantly. A favorable prognosis in both groups of patients depends on the proper treatment of the disease. If the diagnosis is erroneous, neither group of the patients will receive the required treatment for improvement of survival and life quality. Furthermore, they can suffer from unnecessary side effects caused by non-optimal treatment. Taking into account the similarity of the symptoms and appearance of cancer brain lesions, diagnoses can be easily swapped. Therefore, it is vitally important to be careful when diagnosing brain lesions. A lot of factors should be taken into account: visualization, symptoms, number, and character of the lesions, and also the medical history of the patient. If possible, pathological evidence should be obtained.

вання. Якщо діагноз помилковий, жодна група пацієнтів не отримає необхідної допомоги для покращення виживання та якості життя. Крім того, вони можуть страждати від непотрібних побічних ефектів, спричинених неоптимальним лікуванням. Враховуючи схожість симптомів і зовнішній вигляд ракових уражень головного мозку, діагнози легко поміняти місцями. Тому вкрай важливо проявляти обережність при діагностуванні ракових уражень головного мозку. Слід брати до уваги багато факторів, включаючи візуалізацію, симптоми, кількість і характер уражень, а також історію пацієнта. За можливості слід отримати патологічні докази.

Рак невідомої первинної локалізації становить 3–5% усіх ракових захворювань, для яких адекватне дослідження не ідентифікує первинну пухлину. Конкретна підгрупа метастазів у головний мозок при невідомому первинному раку є клінічною проблемою, яка не має стандартизованих діагностичних і терапевтичних варіантів. Він діагностується переважно у пацієнтів чоловічої статі на шостому десятилітті зі скаргами на головний біль, неврологічну дисфункцію, когнітивні та поведінкові розлади та епілептичні напади [18]. Терапевтичний підхід до пацієнтів із BM-CUP базується на місцевому контролі та системному лікуванні. Хірургічне втручання або стереотаксична радіохірургія та/або променева терапія всього мозку є наріжним каменем підходу до лікування BM-CUP. Системна терапія залишається важливою, оскільки рак невідомої первинної форми є концептуально метастатичними пухлинами. Переваги хіміотерапії були невтішними, тоді як переваги таргетної та імунної терапії ще належить оцінити [19].

Cancer of unknown primary localization makes up 3–5% of all cancer diseases in which the primary tumor is not identified during adequate examination. A certain subgroup of brain metastases in the cancer of unknown primary is a clinical problem that does not have any standardized diagnostic and therapeutic variants. It is diagnosed mostly in male patients in their 50s with headache, neurological dysfunction, cognitive, and behavioral impairments, and epileptic seizures [18]. The therapeutic approach to patients with BM-CUP is based on local control and systemic therapy. Surgical intervention or stereotactic radiosurgery or/and radiation therapy of the brain are the cornerstone of the approach to BM-CUP treatment. Systemic therapy remains important because the cancer of unknown primary form is conceptually a metastatic tumor. The benefits of chemotherapy have been unsatisfactory, whereas the benefits of target and immune therapy are yet to be assessed [19].

ВИСНОВКИ

Мозкові метастази невідомого первинного раку, також і як диференціальна діагностика первинних гліом головного мозку і солітарних метастазів, залишаються складною діагностичною і терапевтичною медичною проблемою, яка є викликом як для онкологів, так і для нейрохірургів і неврологів. Необхідне подальше вивчення цієї проблеми для ефективного лікування таких пацієнтів.

CONCLUSIONS

Both brain metastases of the cancer of unknown primary and differential diagnostics of primary brain gliomas and solitary metastases remain a difficult diagnostic and therapeutic medical problem which is a challenge for oncologists, neurosurgeons, and neurologists. Further study of this problem is necessary for the effective treatment of such patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C., Soffietti R., Ahluwalia M.S. et al. Brain metastases. *Nature reviews. Disease primers*. 2019. Vol. 5(1). 5 p. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y
2. Bochtler T., Krämer A. Does cancer of unknown primary (CUP) truly exist as a distinct cancer entity? *Frontiers in oncology*. 2019. Vol. 9. 402 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00402
3. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 1428–1435. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1
4. Binder C., Matthes K.L., Korol D., Rohrmann S., Moch H. Cancer of unknown primary – Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer medicine*. 2018. Vol. 7(9). P. 4814–4824. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1689
5. Balestrino R., Rudà R., Soffietti R. Brain Metastasis from Unknown Primary Tumour: Moving from Old Retrospective Studies to Clinical Trials on Targeted Agents. *Cancers*. 2020. Vol. 12(11). 3350 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers12113350
6. Fizazi K., Greco F.A., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015. Vol. 26(Suppl. 5). P. v133–v138. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305

REFERENCES

1. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS et al. Brain metastases. *Nature reviews. Disease primers*. 2019;5(1):5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y
2. Bochtler T, Krämer A. Does cancer of unknown primary (CUP) truly exist as a distinct cancer entity? *Frontiers in oncology*. 2019;9:402. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00402
3. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012;379:1428–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1
4. Binder C, Matthes KL, Korol D, Rohrmann S, Moch H. Cancer of unknown primary – Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer medicine*. 2018;7(9):4814–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1689
5. Balestrino R, Rudà R, Soffietti R. Brain Metastasis from Unknown Primary Tumour: Moving from Old Retrospective Studies to Clinical Trials on Targeted Agents. *Cancers*. 2020;12(11):3350. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers12113350
6. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26(5):v133–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305

7. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B., Combs S.E., Kinhult S. et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology.* 2017. Vol. 19(2). P. 162–174. DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/now241
8. Kolling S., Ventre F., Geuna E., Milan M., Pisacane A., Boccaccio C., Sapino A., Montemurro F. «Metastatic Cancer of Unknown Primary» or «Primary Metastatic Cancer»? *Frontiers of Oncology*. 2020. Vol. 9. 1546 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01546
9. Rassy E., Assi T., Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: Where do we stand today? *British journal of cancer*. 2020. Vol. 122(8). P. 1124–1132. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-019-0723-z
10. Gough M., Nielsen M., Coulter I.C., Holliman D. Survival outcomes following craniotomy for intracranial metastases from an unknown primary. *International Journal of Clinical Oncology.* 2020. Vol. 25(8). P. 1475–1482. DOI: https://doi.org/10.1007/s10147-020-01687-w
11. Takei H., Rouah E., Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain tumor pathology*. 2016. Vol. 33(1). P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1007/s10014-015-0235-3
12. Csutak C., Stefan P-A., Lenghel L., Moros C., Lupean R-A., Simonca L., Mihu C., Lebovici A. Differentiating High-Grade Gliomas from Brain Metastases at Magnetic Resonance: The Role of Texture Analysis of the Peritumoral Zone. *Brain sciences.* 2020. Vol. 10(9). 638 p. DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci10090638
13. Tsougos I., Svolos P., Kousi E., Fountas K., Theodorou K. et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging*. 2012. Vol. 12(3). P. 423–436. DOI: https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0038
14. Jung B.Y., Lee E.J., Bae J.M., Choi Y.J., Lee E.K., Kim D.B. Differentiation between Glioblastoma and Solitary Metastasis: Morphologic Assessment by Conventional Brain MR Imaging and Diffusion-Weighted Imaging. *iMRI*. 2021. Vol. 25. P. 23–34. DOI: https://doi.org/10.13104/imri.2021.25.1.23
15. Campos S., Davey P., Hird A. et al. Brain metastasis from an unknown primary, or primary brain tumour? A diagnostic dilemma. *Current Oncology.* 2009. Vol. 16(1). P. 62–66.
16. Server A., Josefsen R., Kulle B. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta radiologica*. 2010. Vol. 51. P. 316–325. DOI: https://doi.org/10.3109/02841850903482901
17. Liu X., Tian W., Kolar B. et al. MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neuro-Oncology.* 2011. Vol. 13. P. 447–455. DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/noq197
18. Rades D., Dziggel L., Janssen S., Khoa M.T., Duong V.N. et al. Predictive factors for local control and survival in patients with cancer of unknown primary (CUP) irradiated for cerebral metastases. *Anticancer research*. 2018. Vol. 38(4). P. 2415–2418. DOI: https://doi.org/10.21873/anticanres.12492
19. Rassy E., Zanaty M., Azoury F., Pavlidis N. Advances in the management of brain metastases from cancer of unknown primary. *Future oncology*. 2019. Vol. 15(23). P. 2759–2768. DOI: https://doi.org/10.2217/fon-2019-0108

7. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology.* 2017;19(2):162–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/now241
8. Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M, Pisacane A, Boccaccio C, Sapino A, Montemurro F. «Metastatic Cancer of Unknown Primary» or «Primary Metastatic Cancer»? *Frontiers of Oncology*. 2020;9:1546. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01546
9. Rassy E, Assi T, Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: Where do we stand today? *British journal of cancer.* 2020;122(8):1124–32. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-019-0723-z
10. Gough M, Nielsen M, Coulter IC, Holliman D. Survival outcomes following craniotomy for intracranial metastases from an unknown primary. *International Journal of Clinical Oncology.* 2020;25(8):1475–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10147-020-01687-w
11. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain tumor pathology.* 2016;33(1):1–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10014-015-0235-3
12. Csutak C, Stefan P-A, Lenghel L, Moros C, Lupean R-A, Simonca L, Mihu C, Lebovici A. Differentiating High-Grade Gliomas from Brain Metastases at Magnetic Resonance: The Role of Texture Analysis of the Peritumoral Zone. *Brain sciences.* 2020;10(9):638. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci10090638
13. Tsougos I, Svolos P, Kousi E, Fountas K, Theodorou K et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging.* 2012;12(3):423–36. (In English). DOI: https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0038
14. Jung BY, Lee EJ, Bae JM, Choi YJ, Lee EK, Kim DB. Differentiation between Glioblastoma and Solitary Metastasis: Morphologic Assessment by Conventional Brain MR Imaging and Diffusion-Weighted Imaging. *iMRI*. 2021;25:23–34. (In English). DOI: https://doi.org/10.13104/imri.2021.25.1.23
15. Campos S, Davey P, Hird A et al. Brain metastasis from an unknown primary, or primary brain tumour? A diagnostic dilemma. *Current Oncology*. 2009;16(1):62–6. (In English).
16. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta radiologica*. 2010;51:316–25. (In English). DOI: https://doi.org/10.3109/02841850903482901
17. Liu X, Tian W, Kolar B et al. MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neuro-Oncology.* 2011;13:447–55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/noq197
18. Rades D, Dziggel L, Janssen S, Khoa MT, Duong VN et al. Predictive factors for local control and survival in patients with cancer of unknown primary (CUP) irradiated for cerebral metastases. *Anticancer research.* 2018;38(4):2415–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.21873/anticanres.12492
19. Rassy E, Zanaty M, Azoury F, Pavlidis N. Advances in the management of brain metastases from cancer of unknown primary. *Future oncology.* 2019;15(23):2759–68. (In English). DOI: https://doi.org/10.2217/fon-2019-0108

Перспективи подальших досліджень

В подальшому необхідно удосконалювати диференціальну діагностику ММ невідомого первинного раку та первинних гліом головного мозку із залученням спеціальних методів нейровізуалізації, як то перфузійна МРТ та позитронно-емісійна томографія, а також патогістологічного та ІГХ аналізу.

Prospects for further research

In the future, it is necessary to improve differential diagnostics of BM of the cancer of unknown primary and primary gliomas of the brain involving special methods of neuroimaging, such as perfusion MRI and positron-emission tomography, and also pathohistological and immunohistochemical analyses.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості в підготуванні даної статті.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Дубенко Ольга Євгеніївна – доктор медичних наук, професор, старший науковий співробітник відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, Харків, Україна, 61022
e-mail: olgadubenko05@gmail.com
тел.: (050) 660-14-42
Внесок автора: *інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, консультація пацієнтів, написання літературної частини.*

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: kulinich.galina@gmail.com
моб.: +38 (067) 799-08-36
Внесок автора: *написання клінічної частини, редагування тексту, загальне керування проектом.*

Прохорова Ельвіра Борисівна – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
моб.: +38 (095) 737-92-13
Внесок автора: *збір та обробка даних літератури, курація пацієнтів.*

Кульчаєва Тетяна Вікторівна – лікар онколог відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
моб.: +38 (067) 950-92-03
Внесок автора: *курація пацієнтів під час спеціального лікування, збір, опрацювання та аналіз інформації, вибір та надання фотоматеріалів.*

Данилюк Світлана Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка лабораторії патоморфології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
email: danyliuksvit@gmail.com
тел. (068) 319-72-61
Внесок автора: *аналіз літературних даних, проведення патогістологічного дослідження, ілюстрація статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dubenko Olha Yevheniivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher of Department of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Professor of Department of Neurology and Child Neurology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022
e-mail: olgadubenko05@gmail.com
tel.: (050) 660-14-42
Author's contribution: *information search and analysis of scientific publications on the topic of the article, consultation of patients, writing the literature part.*

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Radiation Pathology and Palliative Care, Senior Researcher of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: kulinich.galina@gmail.com
tel.: +38 (067) 799-08-36
Author's contribution: *writing the clinical part, text editing, general management of the project.*

Prokhorova Elvira Borysivna – Junior Research Fellow of Group of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
tel.: +38 (095) 737-92-13
Author's contribution: *collection and processing of literature data, management of the patients.*

Kulchaeva Tetiana Viktorivna – Oncologist of Department of Clinical Oncology and Hematology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
tel.: +38 (067) 950-92-03
Author's contribution: *management of the patients during the special treatment, collection, processing, and analysis of information, selection and provision of photographic materials.*

Danyliuk Svitlana Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Pathomorphology Laboratory of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: danyliuksvit@gmail.com
tel.: (068) 319-72-61
Author's contribution: *analysis of literature data, performing the pathohistological examination, provision of illustrations of the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 01.02.2023	Отримано після рецензування *Received after review* 15.02.2023	Прийнято до друку *Accepted for printing* 23.02.2023	Опубліковано *Published* 22.03.2023