

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МАССИВНОГО ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ГЛИОСАРКОМЫ

*Воробьева О.М., Рыжкова Д.В., Сулин К.А., Гришина А.Р., Сидорин В.С., Данилова И.А.,
Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Резюме

Описан клинический случай экстракраниального метастазирования глиосаркомы у мужчины 53 лет. Изначально была выявлена глиобластома правой теменной доли, произведено хирургическое лечение. Спустя 4 месяца выявлена трансформация в глиосаркому, произведена повторная операция. Еще через 5 месяцев выявлены множественные вторичные изменения в легких, печени, селезенке, лимфаденопатия средостения, двусторонний гидроторакс и деструкция левого VII ребра. Еще через 2 недели пациент умер от интоксикации. На аутопсии диагностирована глиосаркома со множественными экстракраниальными метастазами. В статье приведен анализ литературных данных.

Ключевые слова: глиобластома, вторичная глиосаркома, экстракраниальное метастазирование

A RARE CASE OF MASSIVE EXTRACRANIAL METASTASIS OF GLIOSARCOMA

*Vorobieva O.M., Ryzhkova D.V., Sulin K.A., Grishina A.R., Sidorin V.S., Danilova I.A.,
Gulyaev D.A., Mitrofanova L.B.*

«Almazov National Medical Research Center», Saint Petersburg, 19734

Summary

A clinical case of extracranial metastasis of gliosarcoma with lipomatous differentiation in a 53-year-old man is described. Initially, glioblastoma of the right parietal lobe was diagnosed, and surgical treatment was performed. After 4 months, a transformation into gliosarcoma was revealed, and a second operation was performed. Another 5 months later revealed multiple secondary changes in the lungs, liver, spleen, mediastinal lymphadenopathy, bilateral hydrothorax and destruction of the left VII rib. After another 2 weeks, the patient died of intoxication. Autopsy diagnosed gliosarcoma with multiple extracranial metastases. The article provides an analysis of literature data.

Key words: glioblastoma, secondary gliosarcoma, extracranial metastasis

Глиосаркома – биморфная опухоль, состоящая из глиального и саркоматозного компонентов, с различной степенью дифференцировки клеток. Саркоматозный компонент чаще всего представлен веретеновидными структурами, но может встречаться костная, хрящевая, миоматозная, а также липоматозная дифференцировка [1]. Выделяют первичные и вторичные глиосаркомы. Первичные глиосаркомы выявляются *de novo*, вторичные – возникают в результате злокачественного прогрессирования глиобластомы. Опухоль локализуется преимущественно супратенториально, в височной, лобной, теменной и затылочной долях [2], наиболее часто возникает у пациентов в возрасте 40-60 лет (средний возраст – 52 года), чаще у мужчин (1,8:1) [3]. Случаи выявления глиосарком у детей крайне редки.

Опухоль характеризуется высокой устойчивостью к лечению, включающему хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, а также низкой выживаемостью и редкостью экстракраниального метастазирования. Средняя выживаемость пациентов с глиосаркомой составляет от 6,25 до 11,5 месяцев при лечении [4, 5].

Мужчина 52 лет обратился с жалобами на появившуюся неловкость и слабость в левых руке и ноге. При МСКТ головного мозга в правой теменно-затылочной области определялась зона отека, задний рог правого бокового желудочка был компремирован, срединные структуры смещены влево до 3 мм. По данным МРТ головного мозга в правой теменной доле визуализировалось кистозно-солидное образование с неровными контурами, размерами 25,5х33,5х30мм, с перифокальным отеком и дислокацией срединных структур.

При ПЭТ-КТ головного мозга с [11C]-метионином в правой теменной доле диагностировано объемное образование, окруженное зоной перифокального отека, которое характеризовалось неравномерным накоплением радиофармацевтического препарата: участок наибольшей гиперфиксации [11C]-метионина совпадал с зоной накопления контрастного вещества, менее интенсивная гипераккумуляция [11C]-метионина была обнаружена в зоне отека на T2 изображении (рис. 1).

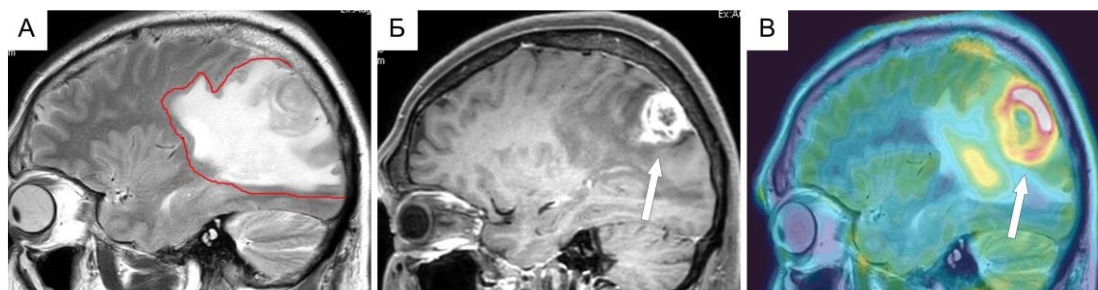


Рисунок 1. Результаты МРТ и ПЭТ с [11C]-метионином, аксиальные срезы. На МР-томограммах (А-Б) T2ВИ и T1ВИ с контрастным усилением в правой теменной доле

визуализируется объемное образование, окруженное зоной отека (обведено красной линией) и накапливающее контрастное вещество (указано белой стрелкой), на совмещенных ПЭТ-МР изображениях (В) визуализируется фокус неравномерной гиперфиксации [11С]-метионина, метаболические границы которого совпадают с зоной FLAIR – истинные границы опухоли, а участок наибольшей гиперфиксации [11С]-метионина (отмечен белой стрелкой) совпадает с областью накопления контрастного вещества – участок наибольшей анаплазии опухолевых клеток.

В «НМИЦ им. В.А. Алмазова» была проведена операция: костно-пластическая трепанация черепа в теменно-затылочной области справа, микрохирургическое удаление опухоли с использованием метаболической нейронавигации с 5-аминолевулиновой кислотой под нейрофизиологическим контролем.

При гистологическом исследовании была выявлена злокачественная глиальная плотноклеточная опухоль с выраженным ядерным полиморфизмом, множественными митозами, с обширными некрозами, в том числе палисадными, и сосудистыми пролифератами (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании была выявлена экспрессия GFAP; Ki-67 - 30%. Экспрессии FOXM1 не было. Опухоль была расценена как глиобластома, Grade 4.

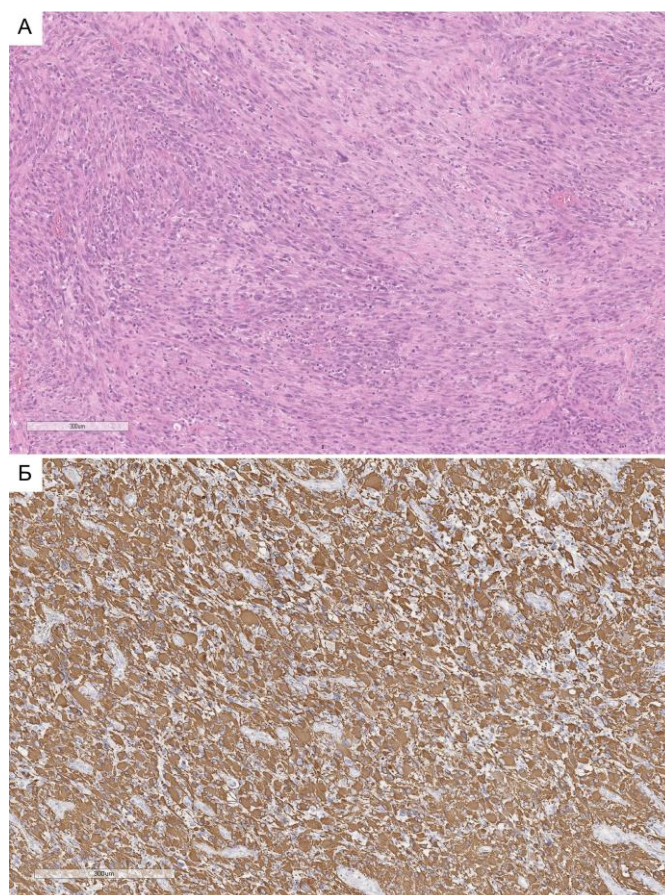


Рисунок 2. Глиобластома. А. Плотноклеточная опухоль с полиморфизмом клеток и митозами; x100, гематоксилин и эозин. Б. Экспрессия GFAP (коричневое окрашивание); x200.

В послеоперационном периоде пациенту был проведен курс лучевой терапии с суммарной дозой 60 Гр., а также 2 курса химиотерапии темозоломидом.

Через 4 месяца после операции - ухудшение состояния в виде появления неловкости в руке и ноге слева, выпадения левых полей зрения, тазовой дисфункции по типу недержания. При МРТ – продолженный рост опухоли в резекционной полости и по периферии, выраженный перифокальный отек и дислокация срединных структур. При ПЭТ/КТ головного мозга с метионином подтвержден продолженный рост опухоли. Было проведено микрохирургическое удаление рецидива опухоли правой теменной доли.

При гистологическом исследовании выявлена злокачественная глиальная опухоль с выраженным саркоматозным компонентом, ядерным полиморфизмом, массивными некрозами, множественными митозами и ангиоматозом (рис. 3). По потере экспрессии GFAP был поставлен диагноз трансформации в глиосаркому Grade 4.

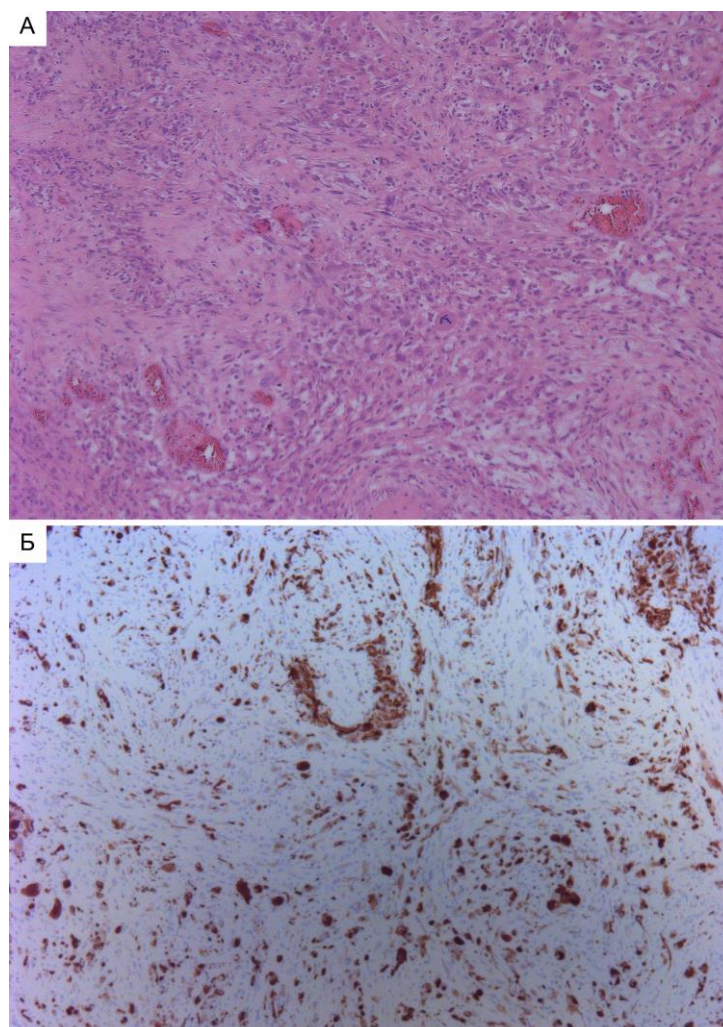


Рисунок 3. Глиосаркома. А. Веретеновидноклеточная опухоль с митозами; гематоксилин и эозин; x100. Б. Потеря экспрессии GFAP в саркоматозном компоненте; x100.

После операции был проведен курс лечения на аппарате гамма-нож и начат курс химиотерапии по схеме: иринотекан+бевацезумаб. Но постепенно стали нарастать

интеллектуально-мнестические нарушения, усугубилась атаксия, появилась припухлость в области послеоперационной раны, сформировался свищ. Было выполнено иссечение свищевого хода, санация очагов менингоэнцефалита, дренирование абсцесса, удаление костного лоскута. Через 5 месяцев после второй операции при КТ были выявлены множественные вторичные изменения в легких, печени, селезенке, лимфаденопатия средостения вторичного характера, двусторонний гидроторакс, вторичная деструкция VII ребра слева.

Биопсийное исследование VII ребра выявило образование преимущественно саркоматозного строения, с фокусами липоматозной дифференцировки, сохраняются фокусы с глиальными чертами, отмечаются массивные некрозы (рис. 4).

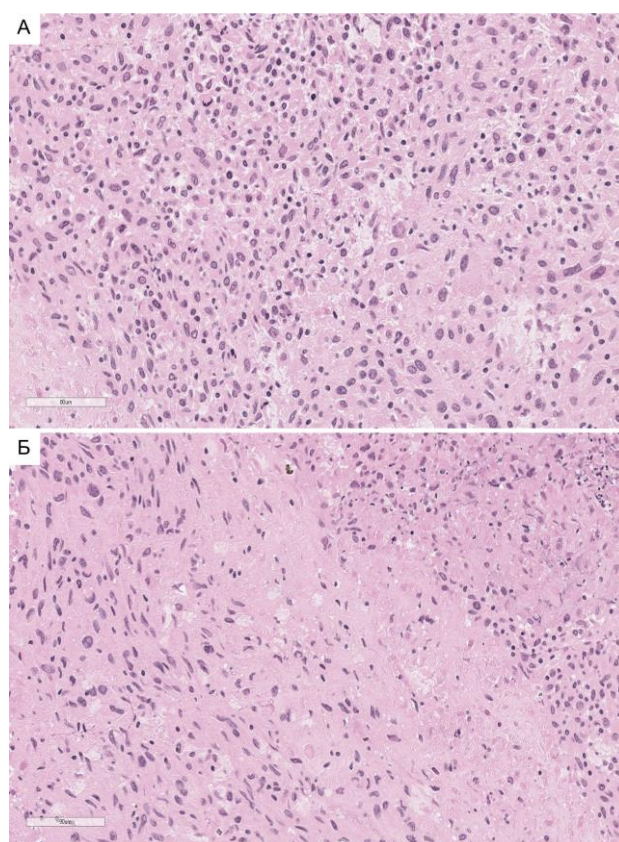


Рисунок 4. Гистологическая картина новообразования 7 ребра. А. Низкодифференцированная опухоль из эпителиоидных клеток; Б. Веретеновидный компонент и некроз в опухоли

Эндоскопическая ультрасонография с тонкоигльной пункцией образования печени, представленного мелкими фрагментами ткани общим объемом 0,2мл, выявила низкодифференцированную опухоль, состоящую из клеток с округлыми полиморфными ядрами с тенденцией к эксцентрическому расположению и умеренным количеством

эозинофильной цитоплазмы, с обширными некрозами и митозами. При иммуногистохимическом исследовании определялась очаговая экспрессия CD56, экспрессия IMP3 в более 20% клеток опухоли; рапСК, CK7, CK5/6, CD45, TTF1, NapsinA, Syn, ChromA не экспрессировались (рис. 5).

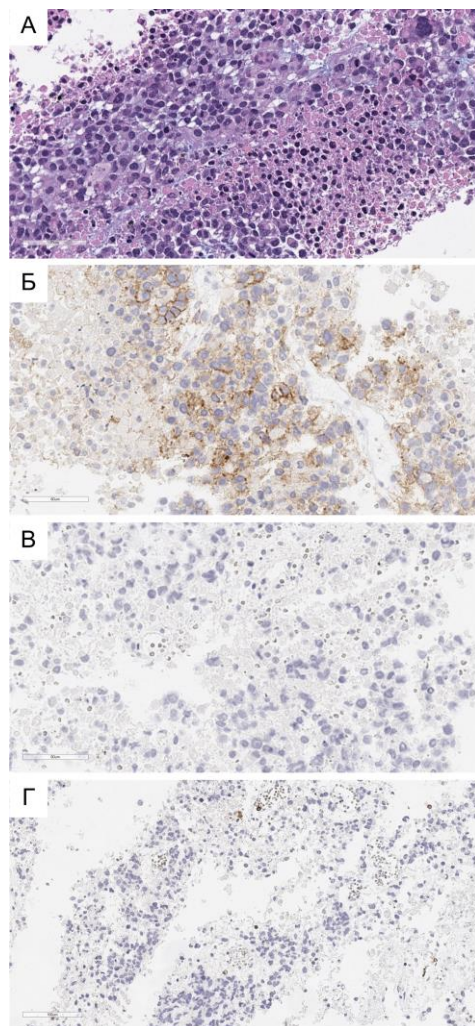


Рисунок 5. Гистологическая картина тонкоигольной биопсии новообразования печени. А. Низкодифференцированная опухоль солидного строения с резко выраженным ядерным полиморфизмом; гематоксилин-эозин, x100. Б. Экспрессия клетками опухоли CD56 (коричневое окрашивание); В. отрицательная реакция с антителом к рапСК; Г. отрицательная реакция с антителом к CD45; x200.

В послеоперационном периоде состояние пациента постепенно ухудшалось. Была зафиксирована остановка кровообращения по типу асистолии. Реанимационные мероприятия в течении 30 минут без эффекта.

При аутопсии в проекции посттравматического дефекта в правой теменно-затылочной области было выявлено округлое образование мягко-эластической консистенции, красно-

серого цвета с нечеткими границами, размерами 5х4 см. При обследовании органов грудной полости в проксимальной части VII ребра - образование с крупнобугристой поверхностью, размерами 2,5х2х2см, эластической консистенции, светло-серого цвета, с темно-бордовыми фокусами. На висцеральной и париетальной плевре - множественные округлые образования от 0,5 до 3см в диаметре, на разрезе аналогичные образованию ребра; в обоих легких множественные округлые образования диаметром до 3,5см; увеличенные перибронхиальные, прикорневые, паратрахельные, парааортальные лимфатические узлы. В печени и селезенке также выявлены множественные округлые образования размерами до 3см. В головке поджелудочной железы обнаружен очаг 0,5см в диаметре (рис. 6).

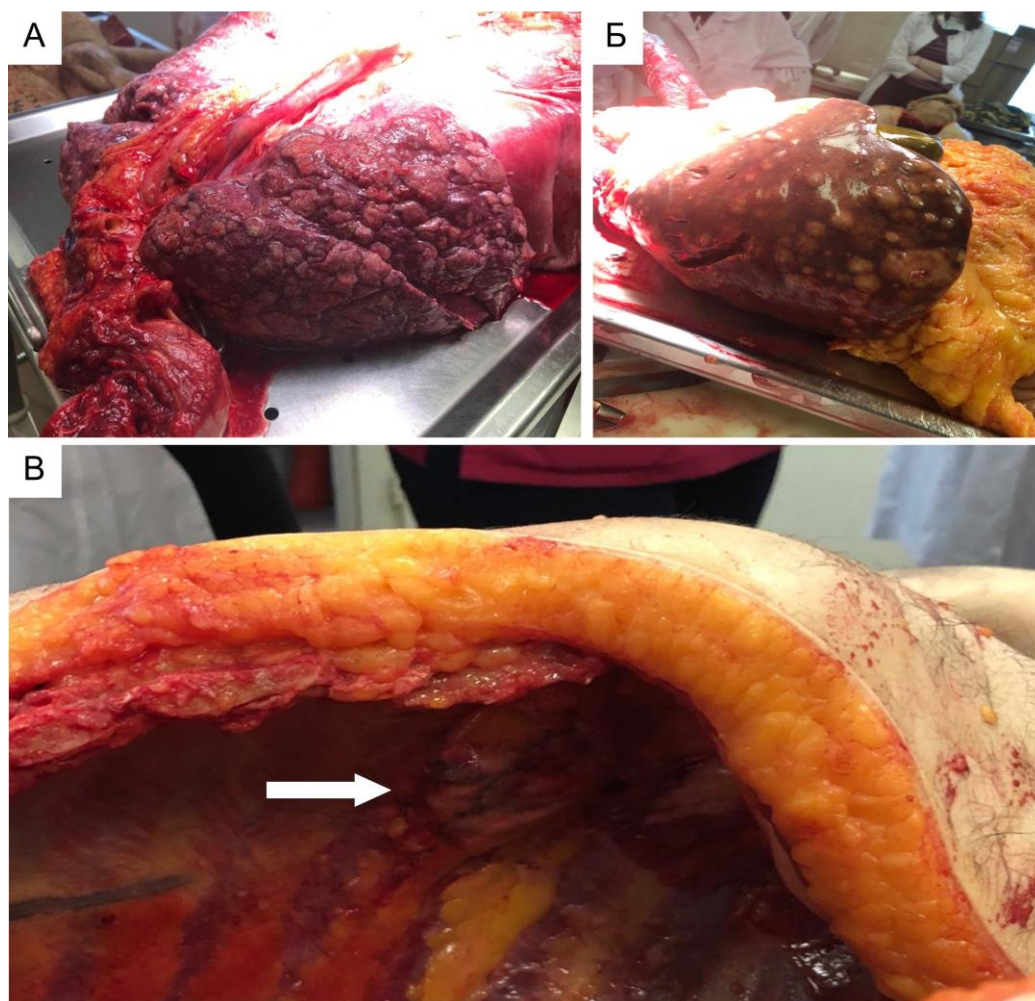


Рисунок 6. Множественное метастатическое поражение глиосаркомой внутренних органов (аутопсийный материал). А. Множественные метастазы в легкие; Б. Множественные метастазы в печень; В. Поражение VII ребра (отмечено белой стрелкой).

При гистологическом исследовании в головном мозге была выявлена глиосаркома. При исследовании множественных метастазов внутренних органов определялась низкодифференцированная опухоль, которая в части очагов имела эпителиоидную

морфологию с резко выраженным ядерным полиморфизмом и тенденцией к формированию тяжей, с фокусами веретеновидно-клеточного строения и липоматозными участками. При иммуногистохимическом исследовании в метастатических очагах было выявлено выраженное цитоплазматическое окрашивание S100(+++), Vim (+++), очаговая экспрессия CD56(+); единичные GFAP+клетки в метастазе в ребро. Экспрессии раnРСК, CK5/6, CD45, CD30, CD25, CD5, TTF1, NapsinA, Syn, ChromA и PAX-5 не было (рис. 7).

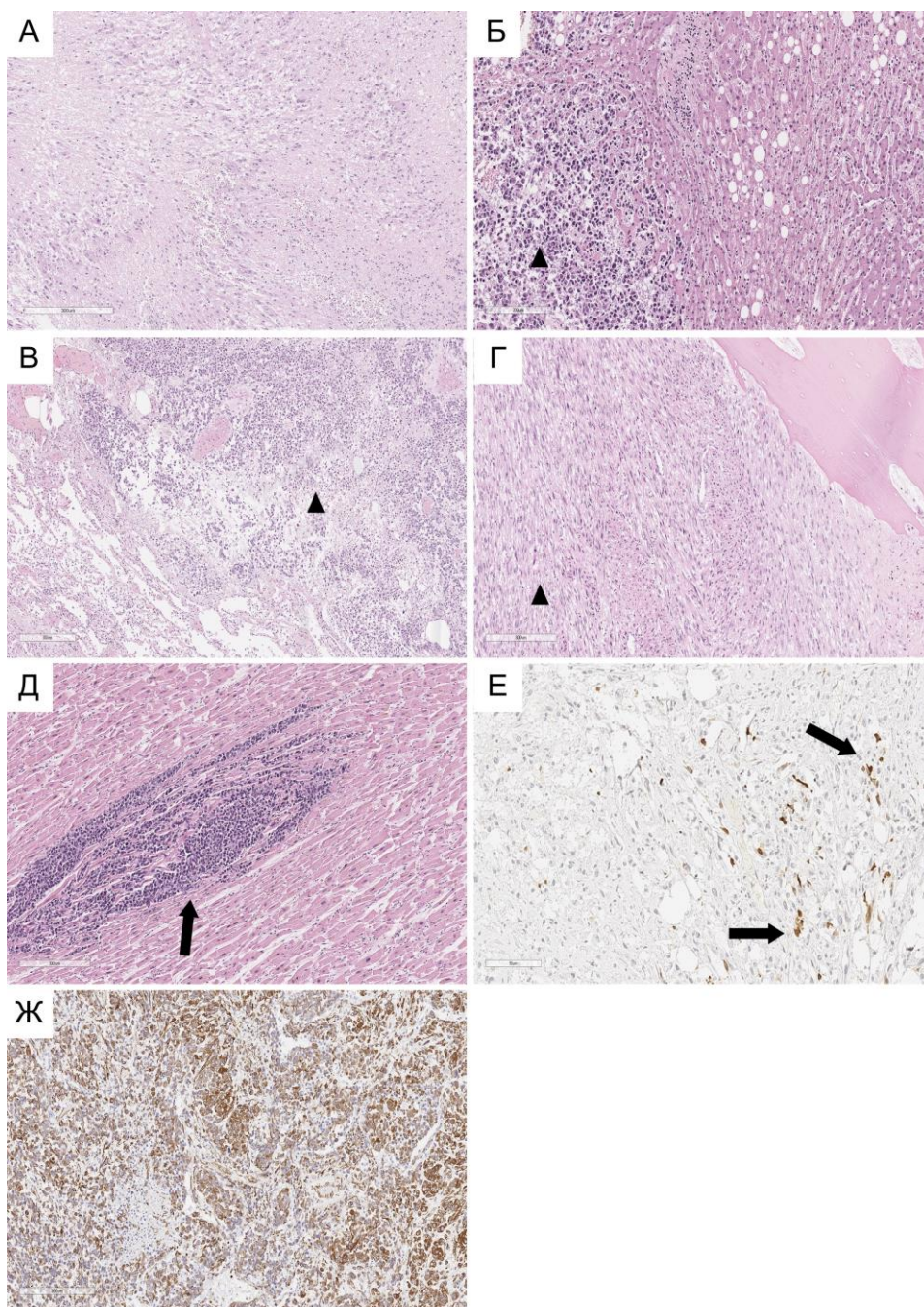


Рисунок 7. Множественное метастатическое поражение глиосаркомой внутренних органов (аутопсийный материал). А. Глиосаркома в теменной доле справа; Б. Метастаз глиосаркомы в печень (отмечен чёрным треугольником); В. Метастаз глиосаркомы в легкие

(отмечен чёрным треугольником); Г. Метастаз глиосаркомы в ребро (отмечен чёрным треугольником); Д. Метастаз глиосаркомы в миокард (отмечен чёрной стрелкой); Е. Единичные GFAP-позитивные клетки в метастазе в ребро (отмечены чёрными стрелками); Ж. Диффузное выраженное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток виментином; x200.

Таким образом, у пациента с продолженным ростом глиосаркомы теменной доли при аутопсии было выявлено множественное метастатическое поражение легких, печени, селезенки, миокарда, лимфатических узлов и ребра. Обращает на себя внимание, что гистологически метастазы имели преимущественно саркоматозную низкодифференцированную морфологию с липоматозными фокусами, а клетки с глиальным иммунофенотипом встречались только в метастазе в ребро.

Обсуждение

Экстракраниальное метастазирование глиальных опухолей - редкое явление, но в последнее время наблюдается тенденция к увеличению случаев экстракраниальных метастазов, что объясняется увеличением продолжительности жизни пациентов [6, 7]. Отсутствие экстракраниальных метастазов долгое время связывали с наличием гематоэнцефалического барьера, отсутствием лимфатической системы в головном и спинном мозге, наличием твердой мозговой оболочки. Но неконтролируемый и быстрый рост злокачественных глиом Grade 4 приводит к разрушению химерных и хрупких сосудов в опухолевой массе и разрушению гематоэнцефалического барьера [8], а в последнее десятилетие было доказано существование лимфатической системы головного мозга [9, 10]. Более того, исследования на животных показали, что существует связь между субарахноидальным пространством и глубокими шейными лимфатическими узлами через дуральные лимфатические сосуды, расположенные в основании черепа и парасагиттальной области. Связь глубоких шейных лимфатических узлов с внутричерепными лимфатическими структурами через яремное отверстие представляет собой важный возможный путь распространения рака в центральную нервную систему и из нее [11].

Но основной путь метастазирования глиальных опухолей считается гематогенным. Метастазы могут быть результатом прорастания опухоли во внутримозговые сосуды и синусы твердой мозговой оболочки. Частоту метастазирования опухоли повышают хирургические вмешательства и радиационное облучение. Лучевая терапия может способствовать саркоматозной метаплазии с приобретением ангиоинвазивного фенотипа [12]. Встречаются

случаи распространения метастазов по ликвороносным путям. Таким образом опухоль распространяется в желудочки, черепные нервы, мозговые оболочки и спинной мозг [13].

По сравнению с глиобластомой, глиосаркома характеризуется более высокой вероятностью экстракраниальной диссеминации. Частота метастазирования глиосарком по данным некоторых авторов составляет 11-15% и 0,2-1,2 % при глиобластоме [14]. Причем наиболее распространенными сайтами метастазирования являются легкие, печень и лимфатические узлы [15] (Таблица 1).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с отдаленными метастазами глиосарком.

Автор	Возраст	Пол	Первичная локализация, тип	Размер (см)	Время до рецидива	Гистологический диагноз на момент рецидива	Время до метастазирования (мес)	Локализация экстракраниальных метастазов
Matsuyama J., 1989 [16]	68	м	Основание средней черепной ямки, ГС					Печень, селезенка, спинной мозг
Widjaja A., 2000 [17]	58	м	Височная и теменная доли справа, ГС	8x4x5	6	ГС	6	Печень, селезенка
Wharton SB., 2001 [18]	53	м	Височная доля, ГС				5	Печень
Beaumont T.L., 2007	47	м	Височная доля справа, ГЛБ	2x3	3,8	ГС	19	Легкие, миокард, почки, селезенка, печень, поджелудочная и щитовидная железы, плевра, перикард, брюшина, диафрагма, слизистая желудка и губ
Maeda D., 2010 [19]	51	ж	Височная доля справа, ГС	4	2	ГС	4	Правое легкое
Mesfin F.B., 2010 [20]	51	ж	Височная доля справа, ГС		12	ГС		Легкие
Rapp M.,	67	м	Височная и теменная доли				9	Легкие, кости

2010 [21]			слева, ГС					
Dawar R., 2013 [22]	57	ж	Височная доля справа, ГЛБ	5	42	ГС	51	Легкие, лимфатические узлы средостения, малого таза, подмышечной группы
Oberndo rfer S., 2013 [23]	37	м	Височная доля справа, ГЛБ		8	ГС		Диафрагма
Ben Nsir A., 2015 [24]	57	м	Левое полушарие мозжечка, ГС	4х3,5х3 ,8			0	Правое легкое
Choi T.M., 2016 [25]	63	м	Поясная извилина справа, ГЛБ		12	ГС	26	Легкие, плевра, перикард, печень, лимфатические узлы, кости
Capion T., 2019 [26]	55	м	Теменная и затылочная доли справа, ГС	5,4х3,1	6	ГС	7	Правое легкое, лимф узлы средостения, поясничный отдел позвоночника, паравертебральные мышцы
Choi M.G., 2020 [27]	69	м	Лобная доля спрва, ГЛБ	3,7	7	ГС	7	Правое легкое, левая плевра, печень, лимф узлы, кости, мышцы
Hsu B.H., 2020 [28]	53	ж	Височная доля справа, ГЛБ	6,8х4,5	3	ГС	15	Позвоночник T11- L1
Anderso n K.J., 2020 [29]	37	ж	Лобная доля слева, ГС	5,5х4,5 х5,6	5	ГС	12,5	Позвонки, кости таза
Georges cu M.M., 2020 [30]	49	ж	Лобная и височная доля справа, ГС	4,6х4,5 х3,8	18	ГС	18	Легкие

В нашем случае метастатические очаги состояли преимущественно из саркоматозного компонента и все, кроме метастаза в ребро, не имели в своем составе глиальный, что

соответствует описанию подобного случая Beaumont TL et al.

Считается, что глиосаркома быстрее и чаще дает экстракраниальные метастазы, чем глиобластома [31-33].

По данным Muller C. et al [34] у 20% пациентов с глиобластомами в крови были обнаружены циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), а Gao F. et al. выявили их у 77% больных [35]. Тем не менее, экстракраниальные метастазы встречаются гораздо реже. Весьма вероятно, что «проблема метастазирования глиом» заключается в процессе имплантации.

На примере эпителиальных опухолей довольно подробно описан процесс метастазирования, в котором клетки сначала осуществляют эпителиально-мезенхимальную переход для выхода в циркулирующую кровь, а в последующем мезенхимально-эпителиальный переход при имплантации. Вероятно, схожие процессы происходят при метастазировании глиальных опухолей, а наличие саркоматозного компонента в первичной опухоли нервной системы облегчает этот процесс.

Возможно, в случае глиосарком за этап имплантации отвечают альтернативные пути, описанные для эпителиально-мезенхимального перехода, например, сигнальный путь Notch [36], который активирует экспрессию SNAIL1 и SNAIL2 [37, 38]. Ингибирование Notch1 частично блокирует эпителиально-мезенхимальный переход в клетках аденокарциномы легких и снижает их инвазивность [39]. Следует упомянуть, что в глиомах было выявлено активирование пути Notch, но оно носило нелинейный характер и зависело от типа белка Notch [40].

Гипоксические условия в растущих опухолях также способствуют эпителиально-мезенхимальной трансформации за счет индукции экспрессии фактора транскрипции HIF1 α , который активирует экспрессию TWIST и, таким образом, инициирует трансформацию, что приводит к инвазивному фенотипу [41]. Экспрессия HIF1 α характерна для злокачественных глиальных опухолей.

Заключение.

Таким образом, был продемонстрирован редкий случай экстракраниального метастазирования глиосаркомы с потерей глиальной дифференцировки почти во всех очагах.

Список используемой литературы:

- 1) Din NU, Ishtiaq H, Rahim S, et al. Gliosarcoma in patients under 20 years of age. A clinicopathologic study of 11 cases and detailed review of the literature. BMC Pediatr. 2021;21(1):101. doi: 10.1186/s12887-021-02556-9
- 2) Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. Neuro Oncol. 2009;11(2):183-91. Doi: 10.1215/15228517-2008-076.
- 3) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon. - 2016. – P. 408.
- 4) Singh G, Mallick S, Sharma V, et al. A study of clinico-pathological parameters and O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation status in the prognostication of gliosarcoma. Neuropathology. 2012;32(5):534-42. doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01297.x.
- 5) Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A. Gliosarcoma: a clinical study. Radiother Oncol. 2001;61(1):57-64. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00415-7.
- 6) Pietschmann S, von Bueren AO, Henke G, et al. An individual patient data meta-analysis on characteristics, treatments and outcomes of the glioblastoma/gliosarcoma patients with central nervous system metastases reported in literature until 2013. J Neurooncol. 2014;120(3):451-7. doi: 10.1007/s11060-014-1596-x.
- 7) van Schaijik B, Wickremesekera AC, Mantamadiotis T, et al. Circulating tumor stem cells and glioblastoma: A review. J Clin Neurosci. 2019;61:5-9. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.019.
- 8) Dubois LG, Campanati L, Righy C, et al. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier. Front Cell Neurosci. 2014;8:418. Published 2014 Dec 12. doi:10.3389/fncel.2014.00418
- 9) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432.
- 10) Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. Elife. 2017;6:e29738. doi:10.7554/eLife.29738.
- 11) Yağmurlu K, Sokolowski JD, Çırak M, et al. Anatomical Features of the Deep Cervical Lymphatic System and Intrajugular Lymphatic Vessels in Humans. Brain Sci. 2020;10(12):953. doi:10.3390/brainsci10120953
- 12) Beaumont TL, Kupsky WJ, Barger GR, Sloan AE. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. J Neurooncol. 2007;83(1):39-46. doi:

10.1007/s11060-006-9295-x.

13) Demirci S, Akalin T, Islekel S, et al. Multiple spinal metastases of cranial gliosarcoma: a case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2008;88(2):199-204. doi: 10.1007/s11060-008-9550-4.

14) Andaloussi-Saghir K, Oukabli M, El Marjany M, et al. Secondary gliosarcoma after the treatment of primary glioblastoma multiforme. *N Am J Med Sci.* 2011;3(11):527-30. doi: 10.4297/najms.2011.3527.

15) Choi TM, Cheon YJ, Jung TY, Lee KH. A Stable Secondary Gliosarcoma with Extensive Systemic Metastases: A Case Report. *Brain Tumor Res Treat.* 2016;4(2):133-137. doi: 10.14791/btrt.2016.4.2.133.

16) Matsuyama J, Mori T, Hori S, et al. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1989;29(10):938-43. doi: 10.2176/nmc.29.938.

17) Widjaja A, Mix H, Gölkel C, et al. Uncommon metastasis of a glioblastoma multiforme in liver and spleen. *Digestion.* 2000;61(3):219-22. doi: 10.1159/000007761.

18) Wharton SB, Whittle IR, Collie DA, et al. Gliosarcoma with areas of primitive neuroepithelial differentiation and extracranial metastasis. *Clin Neuropathol.* 2001;20(5):212-8.

19) Maeda D, Miyazawa T, Toyooka T, Shima K. Temporal gliosarcoma with extraneural metastasis: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(4):343-5. doi: 10.2176/nmc.50.343

20) Mesfin FB, Deshaies EM, Patel R, et al. Metastatic gliosarcoma with a unique presentation and progression: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2010;29(3):147-50. doi: 10.5414/npp29147.

21) Rapp M, Felsberg J, Sorg RV, et al. Case report: extracranial metastasis from gliosarcoma--the influence of immune system. *Br J Neurosurg.* 2011;25(2):286-8. doi: 10.3109/02688697.2010.528473.

22) Dawar R, Fabiano AJ, Qiu J, Khushalani NI. Secondary gliosarcoma with extracranial metastases: a report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(4):375-80. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.06.017

23) Oberndorfer S, Wöhrer A, Hainfellner JA, et al. Secondary gliosarcoma with massive invasion of meninges, skull base, and soft tissue, and systemic metastasis. *Clin Neuropathol.* 2013;32(6):522-4. doi: 10.5414/NP300643.

24) Ben Nsir A, Thai QA, Kassir AZ, et al. Primary Cerebellar Gliosarcoma with Extracranial Metastases: An Orphan Differential Diagnosis. *World Neurosurg.* 2015;84(6):2076.e13-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.049.

25) Choi TM, Cheon YJ, Jung TY, Lee KH. A Stable Secondary Gliosarcoma with

Extensive Systemic Metastases: A Case Report. *Brain Tumor Res Treat.* 2016;4(2):133-137. doi: 10.14791/btrt.2016.4.2.133.

26) Capion T, Hauerberg J, Broholm H, Muhic A. Multiple Extracranial Metastases from Primary Gliosarcoma in a Patient with Two Previous Different Primary Cancers. *Case Rep Oncol Med.* 2019;2019:7849616. doi: 10.1155/2019/7849616.

27) Choi MG, Lee JH, Lee MS, et al. Primary Gliosarcoma with Extracranial Metastasis. *Brain Tumor Res Treat.* 2020;8(1):53-56. doi: 10.14791/btrt.2020.8.e9.

28) Hsu BH, Lee WH, Yang ST, et al. Spinal metastasis of glioblastoma multiforme before gliosarcomatous transformation: a case report. *BMC Neurol.* 2020;20(1):178. doi: 10.1186/s12883-020-01768-3.

29) Anderson KJ, Tan AC, Parkinson J, et al. Molecular and clonal evolution in recurrent metastatic gliosarcoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020;6(1):a004671. doi: 10.1101/mcs.a004671.

30) Georgescu MM, Olar A. Genetic and histologic spatiotemporal evolution of recurrent, multifocal, multicentric and metastatic glioblastoma. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):10. doi: 10.1186/s40478-020-0889-x.

31) Robert M, Wastie M. Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases. *Biomed Imaging Interv J.* 2008;4(1):e3. doi: 10.2349/bij.4.1.e3.

32) Beauchesne P. Extra-neural metastases of malignant gliomas: myth or reality? *Cancers (Basel).* 2011;3(1):461-77. doi: 10.3390/cancers3010461.

33) Mandel JJ, Yust-Katz S, Cachia D, et al. Leptomeningeal dissemination in glioblastoma; an inspection of risk factors, treatment, and outcomes at a single institution. *J Neurooncol.* 2014;120(3):597-605. doi: 10.1007/s11060-014-1592-1.

34) Müller C, Holtschmidt J, Auer M, et al. Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme. *Sci Transl Med.* 2014;6(247):247ra101. doi: 10.1126/scitranslmed.3009095.

35) Gao F, Cui Y, Jiang H, et al. Circulating tumor cell is a common property of brain glioma and promotes the monitoring system. *Oncotarget.* 2016;7(44):71330-71340. doi: 10.18632/oncotarget.11114.

36) Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758.

37) Timmerman LA, Grego-Bessa J, Raya A, et al. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev.* 2004;18(1):99-115. doi: 10.1101/gad.276304.

38) Niessen K, Fu Y, Chang L, Hoodless PA, et al. Slug is a direct Notch target required

for initiation of cardiac cushion cellularization. *J Cell Biol.* 2008;182(2):315-25. doi: 10.1083/jcb.200710067.

39) Xie M, Zhang L, He CS, et al. Activation of Notch-1 enhances epithelial-mesenchymal transition in gefitinib-acquired resistant lung cancer cells. *J Cell Biochem.* 2012;113(5):1501-13. doi: 10.1002/jcb.24019.

40) Dell'albani P, Rodolico M, Pellitteri R, et al. Differential patterns of NOTCH1-4 receptor expression are markers of glioma cell differentiation. *Neuro Oncol.* 2014;16(2):204-16. doi: 10.1093/neuonc/not168.

41) Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis. *Nat Cell Biol.* 2008;10(3):295-305. doi: 10.1038/ncb1691.