

РАДИОИНДУЦИРОВАННЫЙ НЕКРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ГБУЗ Научно-практический центр специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ

Цель

Демонстрация эффективного лечения постлучевого некроза у детей.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 6 пациентов с радиоиндуцированным некрозом. Среди них были 3 мальчика и 3 девочки. У всех пациентов диагноз радиоиндуцированного некроза был установлен на основании данных магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, без гистологической верификации. Все пациенты получали терапию бевацизумабом 10 мг/кг и дексаметазоном 0,3 мг/кг/сут с постепенной отменой.

Обсуждение: в результате постлучевой реакции нарушается диффузия кислорода между тканью мозга и сосудами, впоследствии развивается гипоксия ткани мозга, повышается экспрессия проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов VEGF. VEGF способствует аномаль-

ной пролиферации неполноценных сосудов, обладающих хрупкостью и высокой проницаемостью стенок, развивается локальный отек клеток, что способствует синтезу более активных соединений кислорода, цитокинов и хемокинов. В итоге развивается радионекроз с разрушением гематоэнцефалического барьера [1,2].

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее VEGF. Международные исследования показали, что бевацизумаб может снижать проницаемость сосудов и нормализовать гематоэнцефалический барьер, противодействует влиянию VEGF на постлучевой некроз и снижает использование стероидов.

В онкологическом отделении ОО2 НПЦ спец. мед. помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗМ были ретроспективно проанализированы данные 5 пациентов с радиоиндуцированным некрозом. Пациенты были со следующими диагнозами: пилоидная астроцитомы (2 пациента), диффузная глиома ствола головного мозга (1 пациент), глио-

Таблица 1. Характеристика пациентов с радиоиндуцированным некрозом

| Диагноз | Протокол ПХТ | Дозы протонной лучевой терапии | Сроки возникновения некроза после лучевой терапии | Длительность терапии радионекроза | Регресс некроза/повторное появление радионекроза |
|---|--------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Глиобластома | Темозоломид+ Бевацизумаб | Локальная ПЛТ СОД 54 Гр | 5 месяцев | 3 месяца | Регресс радионекроза |
| Диффузная глиома ствола головного мозга | Бевацизумаб в монорежиме | Локальная ПЛТ СОД 54 Гр | 2 месяца | 1,5 месяца (6 недель) | Регресс радионекроза спустя 5 недель от начала терапии |
| Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль | АТРО 2006, ERHUB | Локальная ПЛТ СОД 54 Гр | 5 месяцев | 1 месяц | Регресс радионекроза спустя 1 мес после отмены бевацизумаба |
| Пилоидная астроцитомы | Бевацизумаб в монорежиме | Локальная ПЛТ СОД 54 Гр | 5 месяцев | 2 месяца | Регресс спустя 5 недель от начала терапии |
| Пилоидная астроцитомы | Бевацизумаб в монорежиме | Локальная ПЛТ СОД 54 Гр | 3 месяца | 1 месяц | Регресс радионекроза спустя 5 недель от начала терапии |

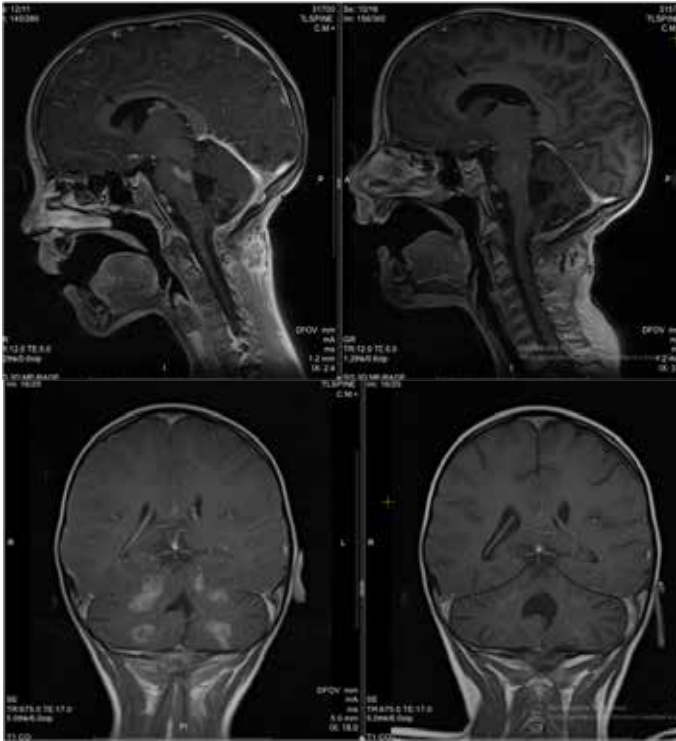


Рис. 1.

бластома (1 пациент), атипичская тератоид-рабдоидная опухоль (1 пациент).

Все пациенты получали протонную лучевую терапию, три из них до и после лучевой терапии получали химиотерапию. При развитии радиоиндуцированного некроза все пациенты получали бевацизумаб 10 мг/кг в/в капельно и дексаметазон 0,3 мг/кг/сут в/в с постепенной отменой. На фоне проведённого лечения отмечался регресс очаговых изменений по данным магнитно-резонансной томографии. У пациента №3 с атипичской тератоид-рабдоидной опухолью отмечалось сочетание постлучевого некроза в головном мозге с прогрессированием заболевания в спинном мозге, была проведена смена протокола лечения с АТРО-2006 на EU-RHAB с параллельным введением бевацизумаба и дексаметазона. После 2-х введений бевацизумаба отмечался регресс очагов в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии, в связи с чем терапия была отменена.

Рис. 1. Слева на МРТ головного мозга от 22.04.22: на фоне дефекта в нижнем отделе червя и гемисферах моз-

жечка отмечается появление диффузных зон патологического изменения МР-сигнала. Также появились разнокапельные участки среднеинтенсивного накопления контраста, сливающиеся между собой в левой половине продолговатого мозга, центральном дорзальном отделе моста, крыше среднего мозга, в средних ножках и гемисферах мозжечка и интрамедуллярно на уровне С2 позвонка. МР-картина свидетельствовала о постлучевых изменениях, дифференцировать следует с диссеминацией опухолевого процесса.

Справа – МРТ головного мозга от 27.05.22: после 2-х введений бевацизумаба в дозе 10 мг/кг и дексаметазона 0,3 мг/кг/сут в нижнем отделе червя и гемисферах мозжечка отмечается уменьшение интенсивности диффузных зон патологического изменения МР-сигнала.

Однако на фоне полихимиотерапии в динамике по данным МРТ вновь были выявлены некротические изменения, в связи с чем в терапии был возобновлен бевацизумаб, отменена интравентрикулярная терапия, что позволило добиться регресса постлучевого некроза.

Заключение

В настоящий момент в клинической практике эффективным лечением постлучевого некроза является терапия бевацизумабом и дексаметазоном, нейропротекторная терапия при радиационно-индуцированном поражении головного мозга остается ограниченной.

Выводы

У детей с опухолями центральной нервной системы, получавших протонную лучевую терапию, может наблюдаться пострadiационный некроз. При визуализации характерны множественные небольшие диффузные участки контрастирования в зоне облучения. Радиоиндуцированный некроз наблюдается и при проведении фотонной лучевой терапии [2-4]. По данным литературы, воздействие нескольких химиотерапевтических агентов является значительным фактором риска, связанным с радиационным некрозом у этих пациентов. В этом случае необходимо проводить дифференциальный диагноз с рецидивом/прогрессированием заболевания. Проведение ПЭТ КТ с метионином, а также МРТ в динамике помогают исключить опухолевую прогрессию [3]. Комбинированная терапия бевацизумабом и дексаметазоном была эффективной у всех пациентов. Длительность лечения составляла от 1 до 3 мес и зависела от достигнутого эффекта.

Литература

1. Jiayi Huang, Lauren E. Henke, Jian L. Campian. Chapter 24 - Approach to the patient with radiation necrosis, 2021; doi:10.1016/B978-0-323-69494-0.00024-5
2. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A., Romano A., Enrici R.M. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
3. Rahmathulla G., Markoc N.F., Weil R.J. Cerebral radiation necrosis: A review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):485–502. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.011.
4. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C., Blank W.F. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(2):243–52. doi: 10.1016/0360-3016(81)90443-0

Авторы

| | |
|---|--|
| <i>Шайсултанова Светлана Фархатовна</i> | детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79773492350, i@svetlana-shaysultanova.ru ORCID 0000-0003-2338-3852 |
| <i>Желудкова Ольга Григорьевна</i> | д.м.н., профессор, детский онколог, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79031386018, clelud@mail.ru ORCID 0000-0002-8607-3635 |
| <i>Полушкина Ольга Борисовна</i> | к.м.н., детский онколог, зав.отделением онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79039705664, opolushkina@mail.ru ORCID 0000-0002-9364-5881 |
| <i>Романов Павел Анатольевич</i> | к.м.н., врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79168768878, nptc_xray@mail.ru ORCID 0000-0002-1898-7769 |
| <i>Крапивкин Алексей Игорьевич</i> | д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» nrcprakt@mail.ru ORCID 0000-0002-4653-9867 |