

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-126-33>

Псевдопрогрессия у пациентки с рецидивом медуллобластомы после высокодозной полихимиотерапии и лучевой терапии. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Т.В. Юхта¹, И.В. Казанцев¹, О.Г. Желудкова², Ю.В. Кушель³, Д.А. Звягинцева¹, А.Г. Геворгян¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, И.Ю. Николаев¹, Е.В. Морозова¹, Ю.А. Пунанов¹, М.В. Рыжова³, И.Н. Пронин³, Т.Н. Панина³, Т.Ю. Скворцова⁴, Е.Л. Слобина⁵, Е.В. Хохлова³, Л.С. Зубаровская¹, **Б.В. Афанасьев¹**

¹Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119619, Москва, ул. Авиаторов, 38; ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16; ⁴ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9; ⁵ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контактные данные: Татьяна Валерьевна Юхта tania.juh@gmail.com

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) входит в стандарт терапии для пациентов с медуллобластомой (МБ) младшего возраста и больных с рецидивом заболевания. Режимы ВДПХТ могут обладать нейротоксичностью, которая усиливается на фоне лучевой терапии (ЛТ). У таких пациентов в отдельных случаях могут развиваться постлучевые изменения, так называемая псевдопрогрессия (ПП), которые необходимо дифференцировать с прогрессированием заболевания.

В статье представлен клинический случай пациентки 16 лет с рецидивом МБ, получившей противорецидивную химиотерапию, ВДПХТ с ауто-ТГСК и краниоспинальную ЛТ с дополнительным облучением задней черепной ямки. Через месяц после завершения терапии появилась очаговая неврологическая симптоматика, по данным контрольного обследования наблюдалась выраженная отрицательная динамика, которая могла соответствовать прогрессированию заболевания. Тем не менее на фоне терапии глюкокортикостероидами и бевацизумабом были зафиксированы обратное развитие клинической симптоматики и выраженная положительная динамика по данным МРТ. Клиническая картина и ответ на терапию окончательно расценены как ПП заболевания. Учитывая токсичность повторной ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, вероятность выявления таких изменений выше у пациентов с рецидивом МБ. В отсутствии морфологического подтверждения рецидива при дифференциальном диагнозе между прогрессированием заболевания и ПП необходимо ориентироваться на комплекс клинических проявлений и результатов визуализации.

Ключевые слова: медуллобластома, ранние осложнения терапии, псевдопрогрессия, лучевая терапия, высокодозная полихимиотерапия

Для цитирования: Юхта Т.В., Казанцев И.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Звягинцева Д.А., Геворгян А.Г., Толкунова П.С., Козлов А.В., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Пунанов Ю.А., Рыжова М.В., Пронин И.Н., Панина Т.Н., Скворцова Т.Ю., Слобина Е.Л., Хохлова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Псевдопрогрессия у пациентки с рецидивом медуллобластомы после высокодозной полихимиотерапии и лучевой терапии. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):126–33.

Pseudoprogression in a patient with relapsed medulloblastoma after intensive chemotherapy and craniospinal irradiation. A clinical observation and literature review

T.V. Yukhta¹, I.V. Kazantsev¹, O.G. Zheludkova², Yu.V. Kushel³, D.A. Zvyagintseva¹, A.G. Gevorgyan¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, I.Yu. Nikolaev¹, E.V. Morozova¹, Yu.A. Punanov¹, M.V. Ryzhova³, I.N. Pronin³, T.N. Panina³, T.Yu. Skvortsova⁴, E.L. Slobina⁵, E.V. Khokhlova³, L.S. Zubarovskaya¹, **B.V. Afanasyev¹**

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

²V.F. Voyno-Yasensky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119619, Russia; ³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁴N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; 9 Academic Pavlov St., Saint Petersburg, 197376, Russia; ⁵Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is currently an integral part of a standard of care for younger medulloblastoma (MB) patients and MB patients with relapse. As HDCT regimens are characterized by neurotoxicity, it may add to the one of radiation therapy. Therefore, some patients may develop post-irradiation clinical symptoms and MRI changes characteristic for disease progression, pseudoprogression.

We report on a case of a 16-year old patient with relapsed MB treated by standard chemotherapy with consequent HDCT and craniospinal irradiation with a boost to cranial fossa posterior. One month after the radiation therapy was finished she developed focal neurological symptoms. The MRI and PET scan have shown cerebellar changes characteristic for disease progression. However, the therapy with corticosteroids and bevacizumab was able to resolve most clinical symptoms. The MRI scan have also shown evident positive dynamics. Therefore, the clinical course and imaging dynamics corresponded to pseudoprogression. The probability of pseudoprogression may be higher in patients with MB relapse receiving second irradiation and HDCT with auto-HSCT. As we often do not have a morphological proof of relapse, we have to distinguish between progressive disease and pseudoprogression by a complex of clinical course and imaging data.

Key words: medulloblastoma, early therapy complications, pseudoprogression, radiation therapy, high-dose chemotherapy

For citation: Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Zheludkova O.G., Kushel Yu.V., Zvyagintseva D.A., Gevorgyan A.G., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Punanov Yu.A., Ryzhova M.V., Pronin I.N., Panina T.N., Skvortcova T.Yu., Slobina E.L., Khokhlova E.V., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Pseudoprogression in a patient with relapsed medulloblastoma after intensive chemotherapy and craniospinal irradiation. A clinical observation and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):126–33.

Информация об авторах

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>, SPIN-код: 2552-7003
И.В. Казанцев: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: cledud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>
Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: yury@kuzsel.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>
Д.А. Звягинцева: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
И.Ю. Николаев: врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
Е.В. Морозова: к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dr_morozova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
И.Н. Пронин: академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: pronin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>
Т.Н. Панина: к.м.н., научный сотрудник отделения морфологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: panina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-8866>
Т.Ю. Скворцова: к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>
Е.Л. Сlobина: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований РНЦПР, e-mail: e.slobina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>
Е.В. Хохлова: врач-радиолог НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: ekhokhlova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2249-2416>
Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Б.В. Афанасьев: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: bmt-director@lspbmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

T.V. Yukhta: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tania.juh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
I.V. Kazantsev: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate of V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children; e-mail: cledud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>
Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: yury@kuzsel.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>
D.A. Zvyagintseva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
I.Yu. Nikolaev: Medical Visualization Specialist I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: ilya511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
E.V. Morozova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuropathology N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
I.N. Pronin: Academician of Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: pronin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>
T.N. Panina: Cand. of Sci. (Med.), Research Associate Department of Neuropathology at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: panina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-8866>
T.Yu. Skvortcova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate Department of Neurovisualisation at N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>
E.L. Slobina: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate of Pediatric Cancer Complex Treatment Methods Laboratory, Member of a Research Department for Innovations in Cancer Chemo- and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: e.slobina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>
E.V. Khokhlova: Radiologist Department of Neurovisualisation at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: ekhokhlova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2249-2416>
L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
B.V. Afanasyev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: bmt-director@lspbmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Вклад авторов

T.B. Юхта: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
И.В. Казанцев: ведение больных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи
О.Г. Желудкова: ведение больных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи
Ю.В. Кушель, П.С. Толкунова, А.В. Козлов: ведение больных, научное редактирование статьи
Д.А. Звягинцева: ведение больных, разработка дизайна статьи, написание текста статьи
А.Г. Геворгян: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
И.Ю. Николаев, М.В. Рыжова, Т.Н. Панина, Е.Л. Слобина, Е.В. Хохлова: ведение больных, сбор научного материала
Е.В. Морозова, Ю.А. Пунанов: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
И.Н. Пронин, Т.Ю. Скворцова: ведение больных, сбор научного материала, научное редактирование статьи
Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.V. Yukhta: article design development, patient management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article
I.V. Kazantsev: patient management, article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article
O.G. Zheludkova: patient management, article design development, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article
Yu.V. Kushel, P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov: patient management, scientific edition of the article
D.A. Zvyagintseva: patient management, article design development, writing the text of the article
A.G. Gevorgyan: patient management, article design development, scientific edition of the article
I.Yu. Nikolaev, M.V. Ryzhova, T.N. Panina, E.L. Slobina, E.V. Khokhlova: patient management, collection of scientific material
E.V. Morozova, Yu.A. Punanov: article design development, scientific edition of the article
I.N. Pronin, T.Yu. Skvortcova: patient management, collection of scientific material, scientific edition of the article
L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev: article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может использоваться в рамках протоколов лечения пациентов с медуллобластомой (МБ) как у детей младшего возраста [1], так и у пациентов с резистентным течением или рецидивом заболевания [2]. Режимы ВДПХТ, в том числе на основе тиоптепы, сами по себе обладают нейротоксичностью [3], которая может усиливаться при сочетании ВДПХТ с облучением. Лучевая терапия (ЛТ) входит в стандарт лечения как большинства первичных пациентов с МБ, так и больных с рецидивом заболевания. В последнем случае значительная часть пациентов

получают ЛТ повторно, что усиливает ее токсичность, в том числе достоверно выше частота постлучевых некрозов I–II степени [4]. Учитывая сходство патогенеза и клинических проявлений, сложность дифференцировки и отсутствие однозначного определения псевдопрогрессии (ПП) [5, 6], можно предположить большую частоту ПП после повторной ЛТ.

ПП описана как осложнение ЛТ у пациентов с глиомами, проявляющееся в виде увеличения в размерах области накопления контрастного препарата при компьютерной (КТ)/магнитно-резонансной (МРТ) томографии или появления в ближайшие сроки после завершения ЛТ новых очагов, способных к спонтанной инволюции при дальнейшем динамическом

наблюдении [7]. У пациентов с МБ развитие ПП описано в когортах пациентов, получивших комбинацию ВДПХТ и ЛТ [8–10]. В связи с отсутствием точных критериев, позволяющих отличить прогрессирование заболевания от ПП, диагностика может представлять сложную задачу для клинициста и радиолога [11], особенно в малочисленных группах пациентов.

В данном исследовании мы приводим клинический случай пациентки с рецидивом МБ, у которой имелись клинические и рентгенологические признаки ПП после ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ.

Описание клинического случая

Пациентка К., 16 лет. Заболевание манифестировало в возрасте 11 лет симптомами внутричерепной гипертензии (головная боль, рвота), болью в шейном отделе позвоночника. В ходе обследования (КТ, МРТ головного мозга с контрастным усилением) выявлено объемное образование в проекции задней черепной ямки (ЗЧЯ) с максимальным размером до 55 мм, явлениями окклюзионной гидроцефалии (рис. 1), в связи с чем был установлен наружный вентрикулярный дренаж. Следующим этапом выполнено удаление опухоли ЗЧЯ. Гистологическая картина охарактеризована как анапластическая эпендимома (WHO Grade III, индекс метки Ki-67 фокально около 30 %). По результатам контрольного обследования в послеоперационном периоде (рис. 2) данных за остаточную опухолевую ткань в зоне оперативного вмешательства, метастазы в структурах центральной нервной системы и опухолевых клеток в ликворе не выявлено. Таким образом, учитывая данные нейровизуализации и морфологических находок, пациентке поставлен диагноз: анапластическая эпендимома области IV желудочка, стадия R0M0. Дальнейшим этапом проведена локальная ЛТ на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) 54 Гр с еженедельным введением винкристина 1,5 мг/м² (лечебная программа протокола ННТ-2000). На основании данных контрольной МРТ головного и спинного мозга с контрастированием подтверждена ремиссия заболевания, а также регресс внутричерепной гипертензии. Далее проведены 10 циклов полихимиотерапии (ПХТ), по завершению которой сохранялись полные клиническая и рентгенологическая ремиссии.

Через 26 мес после оперативного лечения и 13 мес после завершения лечебной программы по данным контрольной МРТ заподозрен рецидив заболевания (по нижне-правому контуру послеоперационной кисты выявлен участок накопления контрастного препарата, размерами 6 × 5 × 5 мм). Однако по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ с ¹¹C-метионином достоверных признаков рецидива опухоли на тот момент выявлено не было (рис. 3). Учитывая небольшой размер вновь появившегося образования, отсутствие ПЭТ-метаболической активности, было принято решение о продолжении наблюдения в динамике. Спустя 1,5 мес МРТ головного мозга (рис. 4) подтвердила локальный рецидив опухоли ЗЧЯ, размеры образования стали больше.

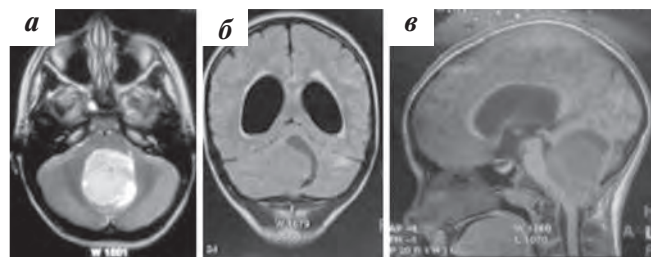


Рис. 1. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1: а — аксиальный срез после внутривенного контрастного усиления; б — фронтальный срез; в — сагиттальный срез. Опухоль задней черепной ямки 55 мм в диаметре. Окклюзионная гидроцефалия

Fig. 1. Patient K. MRI of the brain in T1 mode: а — axial plane after contrast enhancement; б — coronal plane; в — sagittal plane. Posterior cranial fossa tumor 55 mm in diameter. Occlusive hydrocephalus

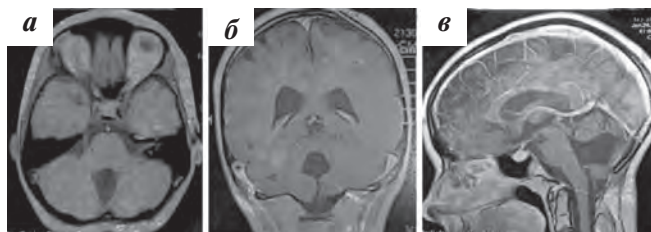


Рис. 2. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а — аксиальный срез; б — фронтальный срез; в — сагиттальный срез. Полный ответ

Fig. 2. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: а — axial plane; б — coronal plane; в — sagittal plane. Complete response

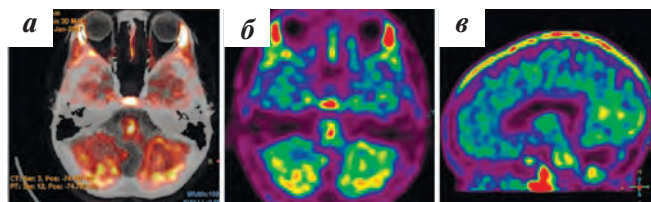


Рис. 3. Пациентка К. ПЭТ/КТ головного мозга с ¹¹C-метионином: а, б — аксиальный срез; в — сагиттальный срез

Fig. 3. Patient K. PET/CT scan of the brain with ¹¹C-methionine: а, б — axial plane; в — sagittal plane

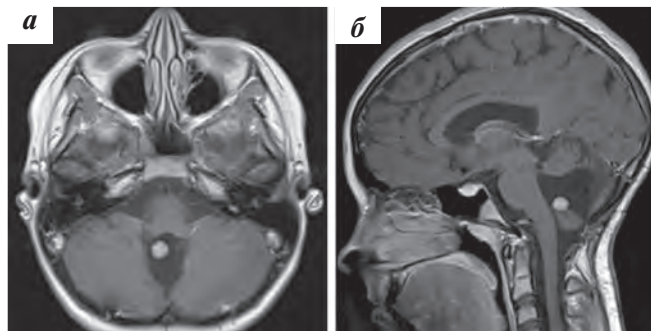


Рис. 4. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез. В проекции послеоперационно деформированного IV желудочка визуализируется очаг патологического накопления контрастного препарата размерами 10 × 8,5 × 7 мм

Fig. 4. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: а — axial plane; б — sagittal plane. In the projection of the postoperatively deformed IV ventricle the focus of pathological accumulation of the contrast agent with dimensions of 10 × 8,5 × 7 mm is visualized

Учитывая локальный характер рецидива, выполнено удаление рецидивной опухоли. При гистологическом исследовании диагноз изменен на классический вариант МБ. В связи с расхождением гистологических данных послеоперационный материал обеих операций пересмотрен в референсном центре НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Диагноз МБ подтвержден, амплификаций *MYC* и *MYCN* не обнаружено. В ходе послеоперационного обследования (МРТ) выявлены новые очаги поражения, локализующиеся в нижних отделах левой гемисферы мозжечка, что было расценено как метастазирование опухоли. Установлена стадия заболевания М2. Проведены 4 цикла противорецидивной ПХТ сочетанием карбоплатина с этопозидом, 96-часовая инфузия. МРТ после 4-го цикла ПХТ выявила выраженную положительную динамику в виде полного регресса ранее выявляемых метастазов.

В качестве консолидации полученного эффекта выполнена ВДПХТ (тиотена, карбоплатин, этопозид) с ауто-ТГСК. Учитывая объем предшествующей ЛТ, в качестве дальнейшего этапа лечения проведено краниоспинальное облучение (КСО) в редуцированной дозе (СОД – 24 Гр) с дополнительным облучением ЗЧЯ (СОД – 54 Гр) (рис. 5).

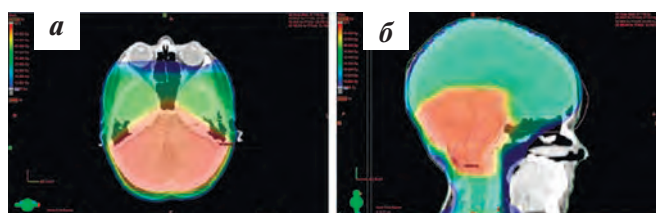


Рис. 5. Пациентка К. Суммарный план ЛТ: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез

Fig. 5. Patient K. The total radiation therapy plan: a – axial plane; б – sagittal plane

Выполненная после завершения лечебной программы МРТ зафиксировала полный ответ на проведенное лечение (рис. 6).

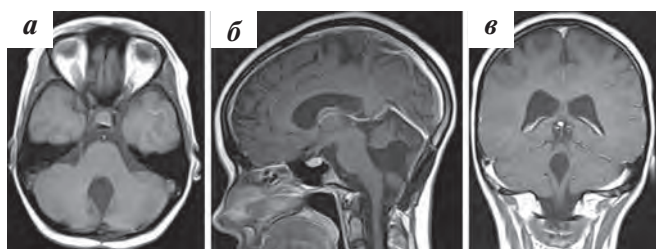


Рис. 6. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез; в – фронтальный срез. Полный ответ

Fig. 6. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: a – axial plane; б – coronal plane; в – sagittal plane. Complete response

Через месяц при контрольной МРТ с контрастированием отмечена выраженная отрицательная динамика в виде появления множественных разнокалиберных участков накопления контрастного препарата в обеих гемисферах мозжечка. В других отделах центральной нервной системы патологических очагов контра-

стирования не выявлено (рис. 7). По данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, картина диффузной патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в корковом веществе обеих гемисфер мозжечка с индексом накопления до 2,23 (рис. 8), что с учетом данных МРТ было интерпретировано как лептоменингеальное метастазирование МБ.

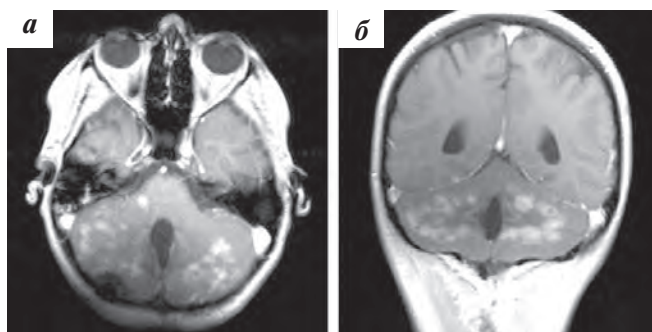


Рис. 7. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализируются множественные разнокалиберные очаговые образования в обеих гемисферах мозжечка (размерами от 2 до 11 мм), накапливающие контрастный препарат

Fig. 7. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: а – axial plane; б – coronal plane. Visualized multiple focal lesions of different sizes in both cerebellar hemispheres (sizes from 2 to 11 mm), accumulating a contrast drug

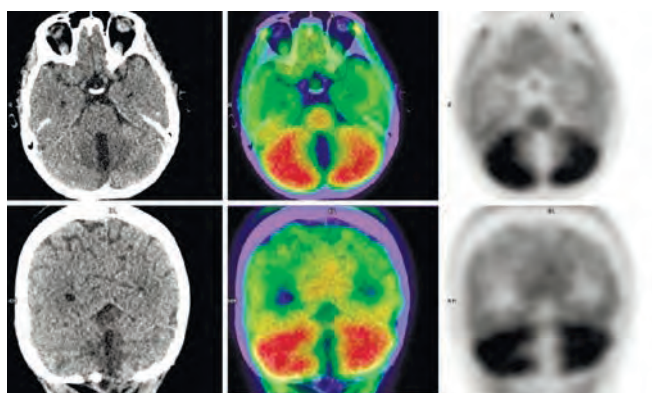


Рис. 8. Пациентка К. ПЭТ/КТ-картина диффузной патологической гиперфиксации РФП в корковом веществе обеих гемисфер мозжечка

Fig. 8. Patient K. PET/CT scan of diffuse pathological radiopharmaceutical hyperfixation in the cortex of both cerebellar hemispheres

Однако, учитывая выявленные изменения только в ЗЧЯ, отсутствие метастазирования в других отделах головного и спинного мозга, получивших меньшую дозу облучения, метастатический характер изменений вызвал сомнения. В терапии была использована комбинация глюкокортикостероидов (ГКС) (дексаметазон) и антиангиогенной терапии (бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз в 2 нед). На фоне проводимого лечения отмечены постепенное улучшение общего состояния пациентки, улучшение речи, постепенный регресс шаткости походки. Спустя 4 мес, по данным контрольной МРТ (рис. 9) была выявлена явная положительная динамика в виде уменьшения количества очагов измененного МР-сигнала в обеих гемисферах мозжечка и практически полное исчезновение накопления контрастного препарата.

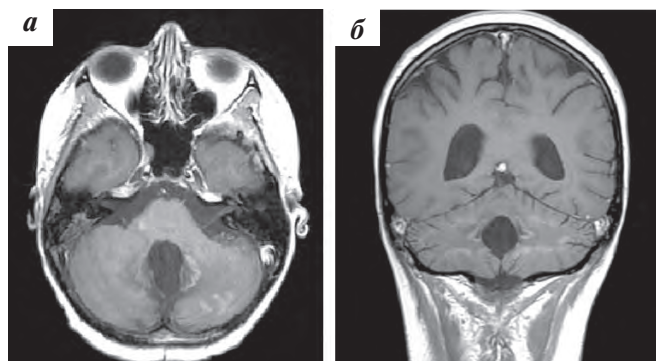


Рис. 9. Пациентка К. МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления: а — аксиальный срез; б — фронтальный срез. Определяется уменьшение количества очагов в обеих гемисферах мозжечка и практически полное исчезновение накопления контрастного препарата

Fig. 9. Patient K. MRI of the brain in T1 mode after contrast enhancement: a — axial plane; б — coronal plane. The decrease in the number of foci in both cerebellar hemispheres and the almost complete disappearance of the accumulation of the contrast drug are determined

При исследовании спинного мозга очагов патологического контрастирования не обнаружено.

Таким образом, на основании клинических данных, положительной динамики патологического процесса в условиях отсутствия специфической терапии выявленные изменения следует трактовать как постлучевую реакцию или ПП.

Терапия ГКС и бевацизумабом, а затем монотерапия бевацизумабом длились в течение 5 мес (выполнены 13 введений бевацизумаба). При контрольных МРТ в течение последующих 14 мес признаков местного рецидива опухоли в головном мозге не определялось.

Обсуждение

В рамках текущего стандарта лечения пациентов с МБ комбинация ВДПХТ и ауто-ТГСК с ЛТ используется как у первичных пациентов младшего возраста, не достигших ответа на терапию, так и у больных с рецидивом заболевания. В последнем случае значительная часть пациентов получает ЛТ повторно, что увеличивает ее токсичность [4]. Тем не менее ЛТ остается одним из основных методов лечения рецидивов заболевания благодаря ее эффективности, которая особенно очевидна в отдельных подгруппах больных [12], что нивелирует опасность развития осложнений, в том числе ПП. Механизмы патогенеза ПП окончательно неясны. Вероятно, развитие изменений связано с повышением проницаемости сосудов и реактивным вазогенным отеком после ЛТ [13]. Считается, что в патогенезе имеет значение повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) на фоне постлучевых изменений эндотелия [14]. Точные статистические сведения о частоте ПП отсутствуют в связи с тем, что для определения данного осложнения использовались различные критерии. Тем не менее в рамках метаанализа данных о 2603 взрослых больных с глиомами, у которых после завершения лечения наблюдалась отрицательная динамика

по данным МРТ в режимах T2 и T2-FLAIR в соответствии с критериями RANO (Response Assessment in Neurooncology) [15], ПП наблюдалась в 36 % случаев. В известных случаях интервал между завершением химиолучевого лечения и прогрессированием или ПП составлял 10,5 (1,7–37,6) и 13,0 (1,2–40,0) мес соответственно [16]. Данных о частоте выявления ПП у пациентов детского возраста меньше. У детей с глиомами низкой степени злокачественности, получивших ЛТ, частота ПП может варьировать от 30 [17] до 50 % [18]. Описаны единичные случаи, в которых ПП выявлялась у больных с рецидивом эпендимомы [10, 19, 20]. У пациентов с МБ ПП описывается значительно реже и частота этого осложнения в настоящее время неизвестна. Большинство случаев ПП описаны в когортах пациентов, получивших ВДПХТ и ЛТ. Так, по данным Institute Gustave Roussy [10], ПП выявляется у 21 % больных, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с бустом на ложе опухоли до СОД 50–55 Гр. Медиана времени до выявления изменений составила 9,2 (5,6–17,3) мес после ВДПХТ и 6,8 (3,1–15,3) мес от начала ЛТ, а медиана их инволюции равнялась 8 (3–30) мес. Вторая группа включала в себя 134 пациента с МБ или супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухолью, получивших КСО (23,4 Гр) с бустом на ложе опухоли до СОД 50,4 Гр и 4 цикла ВДПХТ с поддержкой ауто-ТГСК [8]. Изменения по данным МРТ, соответствующие ПП, развились у 22 (16,5 %) пациентов. Они были выявлены с медианой в 7,8 (1,9–13) мес от начала терапии. У 7 больных наблюдалось фокальное повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (медиана диаметра — 6 мм), в остальных случаях дополнительно выявлялось накопление контрастного вещества на T1-взвешенных изображениях (медиана диаметра — 5 мм). В большинстве случаев изменения локализовались в области моста и мозжечка. В другой когорте из 18 пациентов [9] изменения описывались как единичные мелкие очаги («снежинки») или более крупные очаги сложной формы изоинтенсивные по отношению к серому веществу на T1-взвешенных и гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях с усилением визуализации при контрастировании. При выполнении серии исследований с небольшим временным промежутком повышение интенсивности сигнала предшествовало накоплению контраста. В большинстве случаев (16 из 18) наблюдались множественные очаги поражения, у 4 пациентов с МБ дополнительно отмечалось накопление субдурального выпота. Тем не менее отсутствие у всех пациентов признаков масс-эффекта предполагает подострое течение процесса. У 4 больных наблюдалось постепенное увеличение перивентрикулярных очагов с их сливанием и появлением признаков некроза. Эти изменения были ассоциированы с отрицательной клинической динамикой. В когорте, описанной M. Fouladi et al. [8], в 73 % случаев наблюдалось обратное развитие изменений с медианой их длительности в 6,2 (1,68–23,5)

мес, и только у 14 % пациентов отмечалось развитие неврологической симптоматики. Интенсивность сопутствующей клинической картины не всегда коррелировала с изменениями на МРТ и в значительной степени варьировала. В ряде случаев симптомы развивались в сроки от 6 до 12 мес после облучения и могли проявляться развитием сонливости, очаговыми реакциями, которые объяснялись изменениями на МРТ в характерных зонах, а на более поздних сроках — нейрокognитивным дефицитом. В тяжелых случаях визуализировались сливные участки поражения перивентрикулярного белого вещества с зонами некроза, что сопровождалось тяжелыми неврологическими нарушениями, нарастающей кахексией [9].

Сроки развития ПП часто оцениваются от момента проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК. В описанном нами случае изменения наблюдались через 7 мес, что характеризуется сравнительно более ранним их развитием по сравнению с упомянутыми когортами. Однако следует принять во внимание тот факт, что сроки развития ПП в значительной степени варьировали как в рамках метаанализа [16], так и в рамках наблюдений за отдельными группами больных с МБ [8, 10]. Дифференциальный диагноз между прогрессированием заболевания и ПП в значительной степени затрудняется тем, что в большинстве случаев биопсия не выполняется и выводы делаются исключительно на основании данных методов нейровизуализации. До настоящего момента методика визуализации, позволяющая с точностью отличить прогрессирование заболевания от ПП, отсутствует [21, 22]. Согласно критериям RANO для глиом высокой степени злокачественности [15], ПП более вероятна, чем прогрессирование заболевания, если отрицательная динамика регистрируется в течение 3 мес после завершения ЛТ. Этот критерий применим в тех случаях, когда изменения развиваются в области облучения (80 % изодозы) при отсутствии однозначного гистологического подтверждения прогрессирования заболевания. Описанный нами случай соответствует этому критерию. В связи с трудностями дифференциальной диагностики ПП и прогрессирования рассматривается вариант использования в качестве исходной точки МРТ-изображения, полученного сразу после завершения ЛТ [21]. В нашем случае данное исследование было выполнено и использовалось в дальнейшем для оценки динамики процесса. Несмотря на имеющиеся

сообщения о преимуществах использования в рамках дифференциальной диагностики ПЭТ с ^{11}C -метионином [23], проведение этого исследования не позволяет добиться однозначного ответа на вопрос о причинах развития ПП.

Изменения, которые развиваются при ПП, претерпевают обратное развитие, что служит одним из главных дифференциально-диагностических критериев. В значительной части случаев эти изменения не сопровождаются клинической симптоматикой и подвержены спонтанной инволюции [10]. Тем не менее в описанном нами случае наблюдалась выраженная неврологическая симптоматика, требующая терапевтического вмешательства. В лечении используются подходы, применяемые при развитии острых осложнений ЛТ, в основе которых лежит повреждение эндотелия сосудов и реактивный вазогенный отек. В 1-й линии терапии применяются ГКС, способные уменьшить степень вазогенного отека и снизить проницаемость сосудов. Учитывая роль VEGF, с точки зрения патогенеза оправданно использование бевацизумаба, способного блокировать этот фактор [14] и продемонстрировавшего свою эффективность в небольшой когорте пациентов с постлучевыми некрозами в рамках рандомизированного клинического исследования [24]. Эффективность бевацизумаба в лечении больных с ПП продемонстрирована в небольших когортах пациентов [25] и на примере отдельных клинических случаев как у взрослых [26], так и у детей с глиомами [27], получавших химиолучевую терапию. В описанном нами случае применение ГКС в сочетании с бевацизумабом, а затем монотерапии бевацизумабом также позволило эффективно купировать неврологическую симптоматику.

Заключение

Рассмотренный клинический случай демонстрирует возможность развития постлучевых изменений в форме ПП у пациентов с МБ. Учитывая токсичность повторной ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, вероятность выявления таких изменений выше у пациентов с рецидивом заболевания. Следует отметить сложность дифференциальной диагностики ПП с прогрессированием заболевания. В отсутствии морфологического подтверждения рецидива следует ориентироваться на комплекс клинических проявлений и результатов визуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abbasi A.W., Westerlaan H.E., Holtman G.A., Aden K.M., van Laar P.J., van der Hoorn A. Incidence of tumour progression and pseudoprogression in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neuroradiol* 2018;28(3):401–11. doi: 10.1007/s00062-017-0584-x.
- Tsang D.S., Murphy E.S., Lucas J.T., Lagiou P., Acharya S., Merchant T.E. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation. *J Neurooncol* 2017;135(2):371–9. doi: 10.1007/s11060-017-2583-9.
- Naftel R.P., Pollack I.F., Zuccoli G., Deutsch M., Jakacki R.I. Pseudoprogression in low-grade gliomas after radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):35–9. doi: 10.1002/pbc.25179.
- Negretti L., Blanchard P., Couanet D., Kieffer V., Goma G., Habrand J.L., Dhermain F., Valteau-Couanet D., Grill J., Dufour C. Pseudoprogression after high-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation and radiation therapy in children with brain tumors: impact on survival. *Neuro Oncol* 2012;14(11):1413–21. doi: 10.1093/neuonc/nos212.
- Fouladi M., Chintagumpala M., Laningham F.H., Ashley D., Kellie S.J., Langston J.W., McCluggage C.W., Woo S., Kocak M., Krull K., Kun L.E., Mulhern R.K., Gajjar A. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4551–60. doi: 10.1200/JCO.2004.03.058.
- Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–61. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
- Foster K.A., Ares W.J., Pollack I.F., Jakacki R.F. Bevacizumab for symptomatic radiation-induced tumor enlargement in pediatric low grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):240–5. doi: 10.1002/pbc.25277.
- Miyata K., Hori T., Shimomura Y., Joko M., Takayasu M., Okumura A. Pseudoprogression successfully treated with bevacizumab in a child with spinal pilocytic astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2018;34(11):2305–8. doi: 10.1007/s00381-018-3841-7.
- Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A., Merchant T.E. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk of toxicity. *Cancer* 2014;120(23):3731–7. doi: 10.1002/cncr.28907.
- Gupta T., Maitre M., Sastri G.J., Krishnatry R., Shirsat N., Epari S., Sahav A., Chinnaswamy G., Patil V., Shetty P., Moiyadi A. Outcomes of salvage reirradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol* 2019;144(2):283–91. doi: 10.1007/s11060-019-03225-9.
- Tsao M.N., Li Y.Q., Lu G., Xu Y., Wong C.S. Upregulation of vascular endothelial growth factor is associated with radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(10):1051–60. doi: 10.1097/00005072-199910000-00003.
- Wick W., Chinot O.L., Bendszus M., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Revil C., Kerloeguen Y., Cloughesy T. Evaluation of pseudoprogression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(10):1434–41. doi: 10.1093/neuonc/now091.
- Ellingson B.M., Wen P.Y., Cloughesy T.F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics* 2017;14(2):307–20. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6.
- Wen P.Y., Chang S.M., Van den Bent M.J., Vogelbaum M.A., Macdonald D.R., Lee E.Q. Response Assessment in Neuro-Oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2439–49. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7511.
- Nguyen T.K., Perry J., Sundaram A.N.E., Detsky J., Maralani P.J., Calabrese E., Das S., Sahgal A. Rescue bevacizumab following symptomatic pseudoprogression of a tectal glioma post-radiotherapy: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2019;143(3):475–81. doi: 10.1007/s11060-019-03179-y.
- Rutkowski S., Cohen B., Finlay J., Luksch R., Ridola V., Valteau-Couanet D., Hara J., Garre M.L., Grill J. Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(4):635–7. doi: 10.1002/pbc.22372.
- Ridola V., Grill J., Doz F., Gentet J.C., Frappaz D., Raquin M.A., Habrand J.L., Sainte-Rose C., Valtrean-Couanet D., Kalifa C. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 2007;110(1):156–63. doi: 10.1002/cncr.22761.
- Chukwueke U.N., Wen P.Y. Use of the Response Assessment in Neurooncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol* 2019;8(1):CNS28. doi: 10.2217/cns-2018-0007.
- Maritz C., Lemare F., Laplanche A., Demirdjian S., Valteau-Couanet D., Dufour C. High-dose thiotepa-related neurotoxicity and the role of tramadol in children. *BMC Cancer* 2018;18(1):177. doi: 1186/s12885-018-4090-6.
- de Wit M.C., de Bruin H.G., Eijkenbom W., Sillevs Smitt P.A., van den Bent M.J. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;63(3):535–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000133398.11870.9a.
- Levin V.A., Bidaut L., Hou P., Kumar A.J., Wefel J.S., Bekele B.N., Grewal J., Prabhu S., Loghin M., Gilbert M.R., Jackson E.F. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1487–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of ¹¹C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget* 2017;8(53):91030–9. doi: 10.18632/oncotarget.19024.
- Ellingson B.M., Chung C., Pope W.B., Boxerman J.L., Kaufmann T.J. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? Challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol* 2017;134(3):495–504. doi: 10.1007/s11060-017-2375-2.
- Thust S.C., van den Bent M.J., Smiths M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(3):571–89. doi: 10.1002/jmri.26171.
- Spreafico F., Gandola L., Marchianò A., Simonetti F., Poggi G., Adduci A., Clerici A., Luksch R., Biassoni V., Meazza C., Catania S., Terenziani M., Musumeci R., Fossati-Bellani F., Massimino M. Brain magnetic resonance imaging after high-dose chemotherapy and radiotherapy for childhood brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1011–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2377.
- Нуднов Н.В., Желудкова О.Г., Мнацаканова И.В., Сидорова Е.В., Подкошенова Т.В., Шевцов А.И. Псевдопрогрессия у больного с анапластической эпендимомой после лучевой терапии. Медицинская визуализация 2018;22(2):18–24. doi.org/10.24835/1607-0763-2018-2-18-24. [Nudnov N.V., Zheludkova O.G., Mnatsakanova I.V., Sidorova E.V., Podoshenova T.V., Shevtsov A.I. Pseudoprogression in a patient with anaplastic ependymoma after radiation therapy. *Meditinskaya vizualizatsiya* = Medical Imaging 2018;22(2):18–24. (In Russ.)].
- Wu C.C., Guo W.Y., Chung W.Y., Wu H.M. Tumor pseudoprogression and true progression following gamma knife radiosurgery for recurrent ependymoma. *J Chinese Med Assoc* 2016;79(5):292–8. doi: 10.1016/j.jcma.2015.10.005.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2020. Принята в печать: 24.04.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2020. Accepted for publication: 24.04.2020.