

Радиационный некроз головного мозга

О.И. Щербенко¹, Э.В. Кумирова¹⁻³, О.С. Регентова¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Олег Ильич Щербенко sherbenko@mail.ru

Радионекроз мозга (РНМ) является наиболее частым и опасным ятрогенным осложнением лучевой терапии опухолей и неопухлевых заболеваний головного мозга и основания черепа. Риск его развития повышается с увеличением объемов облучения, разовых и суммарных доз и за счет синергизма с действием используемой адъювантной химиотерапии. В основе патогенеза РНМ лежит повреждение микроциркуляторного русла в опухоли и окружающих тканях с развитием отека и нарушением трофики нейроглии с ее некрозом, которые в большинстве случаев имеют необратимый характер. После лечения опухолей мозга дифференциальная диагностика РНМ проводится с возобновлением роста новообразования или его псевдопрогрессией и требует применения комплекса методов визуализации. Лечение РНМ у отдельных больных может заключаться в хирургическом удалении некротизированного участка, но у большинства пациентов возможно применение только лекарственной терапии кортикостероидными и анти-VEGF-препаратами, позволяющими затормозить развитие РНМ, улучшить качество жизни пациентов и продлить ее.

Ключевые слова: опухоли мозга, лучевая терапия, взрослые, дети, радионекроз, бевацизумаб, дексаметазон, лучевая диагностика

Для цитирования: Щербенко О.И., Кумирова Э.В., Регентова О.С. Радиационный некроз головного мозга. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):83–9.

Информация об авторах

О.И. Щербенко: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-организационного отдела РНЦРР, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

Э.В. Кумирова: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии РНЦРР, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

О.С. Регентова: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии РНЦРР, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Вклад авторов

О.И. Щербенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Э.В. Кумирова: анализ научного материала, научное редактирование статьи

О.С. Регентова: подготовка списка литературы

Radiation necrosis of the brain

O.I. Shcherbenko¹, E.V. Kumirova¹⁻³, O.S. Regentova¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia;

²Morozov Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Radiation necrosis of the brain (BRN) is the most frequent and dangerous iatrogenic complication of radiation therapy of tumors and non-tumor diseases of the brain and the base of the skull. The risk of its development increases with an increase in the amount of radiation, single and total doses and due to synergy with the action of adjuvant chemotherapy used. The pathogenesis of BRN is based on damage to the microcirculatory bed in the tumor and surrounding tissues with the development of edema and impaired trophic neuroglia with its necrosis, which in most cases are irreversible. After treatment of brain tumors, differential diagnosis of BRN is carried out with the resumption of tumor growth or its pseudoprogression and requires the use of a set of imaging methods. Treatment of BRN in separate patients may consist of surgical removal of the necrotic area, but in most patients it is possible to carry out only drug therapy with corticosteroid and anti-VEGF drugs that allow to slow down the development of BRN, improve the quality of life and prolong its.

Key words: brain tumors, radiation therapy, adults, children, radionecrosis, bevacizumab, dexamethasone, radiation diagnostics

For citation: Shcherbenko O.I., Kumirova E.V., Regentova O.S. Radiation necrosis of the brain. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):83–9.

Information about the authors

O.I. Shcherbenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Scientific and Organizational Department at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Chief of Pediatric Oncology Deputy Medical Director Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Scientific Consultant of Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
O.S. Regentova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Oncology Department of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Authors' contributions

O.I. Shcherbenko: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

E.V. Kumirova: analysis of scientific material, scientific edition of the article

O.S. Regentova: preparation of a list of references

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.

Лучевая терапия (ЛТ) остается одним из ведущих методов лечения больных злокачественными (первичными и метастатическими) и некоторыми доброкачественными (сосудистые мальформации, краниофарингиомы, аденомы гипофиза, невриномы) заболеваниями головного мозга и основания черепа [1]. Поскольку большинство этих заболеваний обладают невысокой радиочувствительностью, для их излечения требуется использование высоких доз ЛТ, допустимый максимум которых лимитируется толерантностью окружающих очаг заболевания тканей. Хотя совершенствование технических средств ЛТ, применение таких методик супервольтной терапии, как IMRT и VMAT, протонного облучения позволило существенно повысить прецизионность облучения, полностью исключить воздействие радиации на окружающие ткани пока невозможно даже при использовании самых современных технических средств и риск повреждения и радионекроза прилегающих к облучаемому объекту структур мозга (РНМ) остается реальным. Именно опасность развития РНМ ограничивает возможности ЛТ при опухолях и неопухолевых патологиях головного мозга, поскольку клинические проявления РНМ часто столь же значимы, а иногда и больше нарушают качество жизни больного, чем проявления того заболевания, по поводу которого проводилась ЛТ.

По данным G. Rahmathulla et al., частота развития РНМ после ЛТ опухолей и неопухолевых заболеваний головного мозга и основания черепа колеблется от 5 до 50 %. При этом отмечается, что вероятность развития РНМ повышается с увеличением продолжительности жизни больных, а сроки его клинического проявления после использования обычных суммарных доз ЛТ (до 60 Гр) колеблются от 9 мес до 16 лет [2].

Впервые РНМ и риск его появления в зависимости от дозы, фракционирования и объема облучения был изучен у взрослых пациентов [3]. Описание случаев развития РНМ в литературе встречается в статьях, посвященных результатам ЛТ рака носоглотки [4], при которых наблюдается некроз височных долей мозга, метастазов различных опухолей в мозг [5], злокачественных глиом [6]. С расширением использования ЛТ у детей в литературе появились описания случаев развития РНМ в этой возрастной группе.

В обзоре N. Drezner et al. [7], основанном на данных 11 публикаций, из 806 пациентов моложе 21 года после облучения различных опухолей и артериовенозных мальформаций головного мозга РНМ выявлен у 37 (4,6 %) человек. По данным этой работы, случаи РНМ наблюдались как после традиционного облучения в суммарных дозах от 47 до 52,4 Гр, так и после стереотаксической ЛТ в дозах от 8 до 24 Гр. Там же констатировано более короткое время до развития РНМ у детей, получивших протонную ЛТ. В работе L.V. Varoni et al. описаны наблюдения за 26 детьми с РНМ, получивших по 2 курса ЛТ в суммарных дозах от 50,4 до 59,4 Гр при первом курсе и от 20 до 54 Гр при повторном. Симптомы РНМ развивались у них через интервалы от 0,6 до 110 мес после последнего сеанса облучения, в среднем этот период составил 3,8 мес. При этом авторы выделили 3 периода развития РНМ: острый (в течение или сразу после окончания ЛТ), ранний (от 3 нед до 6 мес после ЛТ) и поздний (через полгода после ЛТ и более) [8].

В большинстве публикаций констатируется тенденция к снижению частоты развития РНМ при использовании разовых доз ЛТ менее 2 Гр и, соответственно, к возрастанию риска с увеличением разовых и суммарных доз, а также объемов облучаемой зоны. В то же время при сочетании ЛТ и химиотерапии вероятность развития РНМ возрастает как при одновременном применении обоих агентов [9], так и при последовательном – проведении химиотерапии после ЛТ [10]. Реализация токсического эффекта ЛТ зависит от продолжительности жизни больных, поэтому частота выявления РНМ возрастает с увеличением сроков наблюдения [10].

Клиническая картина РНМ зависит от локализации и распространенности зоны повреждения и может выражаться как в очаговых симптомах, симулирующих у больных, леченных по поводу опухолей, возобновление роста опухоли, так и в общемозговых нарушениях в виде головной боли, тошноты, судорожных приступов.

На сегодняшний день нет единого мнения о стандарте оценки тяжести РНМ и его ответа на лечение (рентгенологически и симптоматически), хотя для описания традиционно используются неврологический статус, индексы Ланского и Карновского.

Патогенез радионекроза мозга

В патогенезе РНМ, согласно современным представлениям, лежит сложный, последовательно протекающий процесс повреждения и гибели клеток мозга. При воздействии ионизирующей радиации (ИР) в клетках, находящихся в зоне облучения, образуются перекисные соединения, вызывающие одно- и двухнитевые разрывы структуры ДНК, что приводит к апоптозу клеток. В экспериментах на животных радиационно-индуцированный апоптоз клеток начинается через 4–8 ч после облучения, достигает пика через 12 ч [11]. ИР также действует на цитоплазматическую мембрану, вызывая керамид-индуцированный апоптоз эндотелиальных клеток капилляров [12]. В результате нарушается диффузия кислорода между тканью мозга и сосудами и, как следствие, развивается гипоксия ткани мозга. Гипоксия приводит к повышению экспрессии фактора HIF-1 α , который, в свою очередь, стимулирует реактивные астроциты к секреции проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Высокие уровни экспрессии VEGF вызывают аномальную пролиферацию неполноценных сосудов, обладающих хрупкостью и высокой проницаемостью стенок. В результате интенсивного выпотевания жидкости в ткань мозга замыкается порочный круг: локальный отек клеток, продукция более активных соединений кислорода, цитокинов и хемокинов, что усиливает отек и гипоксию и в конечном итоге завершается развитием РНМ с разрушением гематоэнцефалического барьера [13, 14]. Гистологическая картина РНМ выражается в наличии некрозов и тромбозов сосудов, воспалительных явлений, гибели глиальных клеток, разрушении миелиновых оболочек и реактивном разрастании микроглии [15, 16]. Гибель части клеток после облучения больших объемов мозга приводит к постепенной его атрофии, снижению активности процессов гликолиза, что обнаруживается при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [17]. В результате прогрессивно снижаются функциональные возможности мозга, степень нарушения которых зависит от объема и локализации пораженной зоны.

Диагностика радионекроза мозга

В проблеме диагностики РНМ можно выделить 2 основные ситуации. Первая, и более частая в клинической практике, возникает у больных, лечившихся по поводу опухоли мозга. У них дифференцировка между индуцированным облучением некрозом опухоли и возобновлением роста новообразования критически важна для адекватного планирования лечения и остается центральной проблемой в нейроонкологии. Вторая ситуация возникает у пациентов, лечившихся по поводу доброкачественных заболеваний или опухолей, расположенных близко к мозгу. У них, как правило, приходится дифференцировать РНМ от очаговых процессов в мозге другой природы (сосудистые нарушения, новые опухоли, метастазы).

Клинические симптомы РНМ у больных, леченных по поводу опухолей мозга, во многом похожи

на проявления рецидива или так называемой псевдопрогрессии, при которой увеличение размеров поражения, выявляемое на магнитно-резонансной томографии (МРТ), вызвано перифокальным отеком после проведенной радио- или химиотерапии. Псевдопрогрессия может наблюдаться в сроки от нескольких недель до 3 мес после ЛТ, ее частота после лечения опухолей мозга достигает 20 % [18, 19]. Характерной особенностью псевдопрогрессии является ее спонтанная регрессия без лечения или после применения небольших доз кортикостероидных гормонов. При гистологическом исследовании ткани, полученной из участка псевдопрогрессии, не обнаруживаются характерные для РНМ изменения в сосудах, отек и фибриноидные наложения [20]. Таким образом, сроки выявления постлучевых изменений и их динамика могут быть ориентирами для подозрения на наличие псевдопрогрессии, однако этого недостаточно для окончательной постановки дифференциального диагноза.

Наиболее достоверным методом в диагностике РНМ представляется гистологическое исследование материала, полученного с помощью обычной или стереотаксической биопсии. Однако возможности этого метода при диагностике РНМ у пациентов с опухолями мозга ограничены не только трудностями выполнения процедуры забора материала, но и наличием в зоне поражения различных участков — как некротизированной ткани, так и жизнеспособных клеток опухоли. Поэтому результаты гистологического исследования в значительной мере зависят от того, из какого участка была взята биопсия. Кроме того, тяжесть состояния таких больных и часто труднодоступная для выполнения биопсии локализация зоны поражения в большинстве случаев не позволяют выполнить ее. Поэтому чаще для дифференциальной диагностики РНМ от рецидива заболевания у пациентов, леченных по поводу опухолей, используются лучевые методы [21]. Среди них наиболее распространенным методом является МРТ в режиме T1 с контрастным усилением и в режиме T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery — «инверсия–восстановление» с ослабленным сигналом от жидкости, устраняет сигнал от воды и ликвора за счет очень больших времен инверсии). Режим T1 позволяет точно определить границы опухоли и поражения твердой мозговой оболочки, однако при глиомах часто опухоль не накапливает контраст. Типичной характеристикой РНМ на МРТ в режиме T1 является картина «швейцарского сыра» или «мыльных пузырей» [22]. Однако исследование в этом режиме не позволяет четко дифференцировать РНМ от прогрессии опухоли и постлучевых изменений. Режим T2 особенно полезен для определения степени злокачественности опухоли, поскольку он позволяет четко выявить перифокальный отек, редко наблюдаемый при доброкачественных новообразованиях. Но этот режим исследования также недостаточен для дифференциальной диагностики РНМ.

Более информативным методом для дифференциальной диагностики РНМ от возобновления роста опухоли является ПЭТ. С этой целью применяются различные носители, чаще всего меченая ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и меченый ^{11}C метионин (^{11}C -МЕТ). В статье С. Zhao et al. проведен метаанализ опубликованных данных чувствительности и специфичности ПЭТ с использованием каждого из этих носителей. Установлено, что при использовании ^{18}F -ФДГ препарат накапливается как в опухоли, так и в здоровой ткани мозга, хотя в меньшей степени. Чувствительность метода для этого препарата в среднем составила 0,71 и специфичность – 0,77. Это затрудняет дифференциальную диагностику. При использовании ^{11}C -МЕТ чувствительность – 0,91 и специфичность – 0,86 [23]. Перспективным методом диагностики РНМ представляется ПЭТ с использованием в качестве носителя бороноаланина, меченого изотопом ^{18}F (4-10В-Borono-2-18F-fluoro-L-phenylalanine) [24]. Но надо иметь в виду, что данный носитель может накапливаться и в зонах воспаления [25].

Для уточненной диагностики используется комплекс новых методик МРТ, в том числе диффузионно-взвешенная визуализация, перфузионно-взвешенная визуализация и магнитно-резонансная спектроскопия, которая представляется на сегодняшний день наиболее информативным методом, поскольку позволяет оценить метаболизм в опухоли. При РНМ содержание N-ацетиласпартата и креатинина снижается, а наличие высокого уровня холина свидетельствует о прогрессии опухоли [26, 27].

Оценка с помощью МРТ перфузии в зоне поражения позволяет заподозрить рецидив опухоли при высоком уровне кровотока и наличие РНМ при сниженном уровне перфузии [28].

Заслуживает внимания метод дифференциальной диагностики РНМ от возобновления метастатического процесса в мозге с помощью жидкостной биопсии [29]. С помощью проточной цитометрии авторы исследовали кровь у больных, которым ранее проводилась стереотаксическая радиотерапия по поводу метастазов различных опухолей в мозг. Было установлено, что при возобновлении роста метастазов в мозге в крови больных резко увеличивалось число моноцитарных миелоидных клеток-супрессоров, содержащих маркер CD14, чего не наблюдалось у пациентов с РНМ. Авторы объяснили этот феномен иммунодепрессией, обуславливающей активацию неопластического процесса в мозге. Возможно, данный метод будет полезным и при выявлении РНМ у больных с первичными опухолями мозга.

Однако следует признать, что пока нет стопроцентно точных методов дифференциальной диагностики РНМ от продолженного роста опухоли, поэтому учитывается весь комплекс клинических данных и результатов визуализации, в том числе использованные дозы ЛТ, время появления очаговых симптомов после нее и данные лучевых методов исследования.

Критичными признаками для диагностики РНМ можно считать использованные разовые и суммарные дозы облучения, степень злокачественности опухоли, длительность клинической ремиссии, сочетание ЛТ и химиотерапии, уменьшение плотного компонента в результате применения кортикостероидов или бевацизумаба, выявляемое на МРТ в режиме T1.

Лечение радионекроза мозга

Хирургическое лечение РНМ в целях удаления очага поражения является «золотым стандартом», поскольку с его помощью удается быстро снизить внутричерепное давление и при последующем гистологическом исследовании точно установить природу процесса [30]. Однако такое вмешательство удается провести лишь у немногих больных, а его выполнение часто связано с риском ухудшения неврологического статуса пациента. Кроме того, удаление некротизированного участка не предотвращает дальнейшее распространение зоны некроза. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что продолжительность жизни больных после некрэтомии не превышает показатели у пациентов, получавших консервативное лечение [31]. Поэтому решение о хирургическом лечении РНМ должно быть очень взвешенным и обоснованным, чтобы отдать ему предпочтение перед консервативными методами.

Для большинства больных с РНМ наиболее приемлемым является медикаментозное лечение. В течение многих лет с этой целью используются кортикостероидные гормоны [32]. Их положительный эффект основан на уменьшении воспалительного процесса и восстановлении пострадиационных повреждений эндотелия капилляров и гематоэнцефалического барьера. Однако длительное применение кортикостероидов приводит к развитию гормонозависимости и тяжелых осложнений: гипертензии, стероидному диабету, остеопорозу и асептическим некрозам костей, кушингоидному ожирению, психическим расстройствам, иммунодепрессии и инфекционным процессам, которые существенно нарушают качество жизни пациента [33, 34].

Другим направлением консервативного лечения является проведение мероприятий по устранению нарушений микроциркуляции и гипоксии. С этой целью применяются антикоагулянты и гипербарическая оксигенация [35, 36]. Однако большого опыта по использованию этих методов пока не накоплено.

Новым направлением в лечении РНМ является патогенетический подход, основанный на установлении того факта, что гиперпродукция фактора HIF-1 α в перинекротической зоне является первым этапом в развитии РНМ. Этот фактор запускает гиперпродукцию VEGF, в результате в зоне поражения происходит интенсивное образование неполноценных сосудов, обладающих стенкой с высокой проницаемостью. В результате усиливаются выпотевание жидкости в ткани и гипоксия, приводящая к некрозу.

Резонной стратегией для предотвращения этого процесса является использование средств, угнетающих продукцию VEGF. Таким средством является моноклональное антитело бевацизумаб. Первое сообщение о применении данного препарата при РНМ относится к 2007 г. [37]. В этом сообщении авторы использовали бевацизумаб в качестве адъюванта к химиотерапии при лечении рецидивов злокачественных глиом и ретроспективно они отметили антинекротический эффект препарата. В последующем бевацизумаб с успехом стал применяться при лечении РНМ [38–41]. После накопления опыта использования данного препарата у взрослых его стали применять и у детей. В этой возрастной группе в целом также описывают позитивный эффект при использовании бевацизумаба, что составляет около 50 % объективного клинического улучшения. Как ранний, так и поздний лучевые некрозы одинаково хорошо реагируют на терапию бевацизумабом. В работе L.V. Varoni et al. [8] описывается лечение РНМ у 26 детей. В целом бевацизумаб хорошо переносится, что позволяет уменьшить дозу кортикостероидов и/или продолжительность их использования у большинства пациентов. Наиболее часто применяемая доза бевацизумаба у детей составляет 10 мг/кг (варьирует от 5 до 10 мг/кг) каждые 2 нед, 4-кратно (от 2 до 7 введений). Причем улучшение состояния у большинства детей происходит уже после 2 введений препарата. Использование более высоких доз бевацизумаба у детей не имеет каких-либо преимуществ. Авторы не отмечают зависимость эффекта препарата от таких факторов, как тип опухоли, ее локализация, использованная доза ЛТ и возраст пациента.

Следует отметить, что по мере накопления клинических наблюдений были выявлены и осложнения после введения бевацизумаба взрослым и детям. Так, в обзорной статье E. Wells et al. [42] приводятся данные крупных исследований, согласно которым после бевацизумаба наблюдались внутримозговые кровоизлияния, тромбоэмболии, гипертензия, нейропатия зрительного нерва, миелопатия, задержка заживления ран, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии и, как ни парадоксально, сам РНМ. Эти осложнения, хотя они наблюдались редко, и эпизоды таких событий у больных, получавших ЛТ, встречаются и без использования бевацизумаба, должны учитываться в онкопедиатрической практике при назначении данного препарата [43].

Накопленный опыт свидетельствует о целесообразности применения бевацизумаба при повторных курсах ЛТ на область мозга, а также в тех случаях, когда с помощью существующих методов не удается дифференцировать РНМ от возобновления роста опу-

холи, и необоснованное повторение ЛТ может иметь фатальные последствия для больного.

Новым средством для лечения РНМ является фактор роста нервов. Данное соединение способно восстанавливать радиационные повреждения олигодендроцитов, а во II фазе клинических испытаний препарат обеспечил репарацию некротических участков в височных долях у больного, получившего лечение по поводу рака носоглотки [44].

Предпринимаются также попытки использования лазерной гипертермической коагуляции зоны некроза с помощью световода, проводимого через краниотомическое отверстие, что позволяет у некоторых больных уменьшить выраженность очаговой симптоматики РНМ [45].

Заключение

Развитие РНМ является одним из возможных осложнений ЛТ опухолей головного мозга и основания черепа. Его вероятность возрастает с увеличением разовых и суммарных доз облучения, при проведении повторных курсов ЛТ, при сочетании ЛТ с химиотерапией, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, нарушающими процессы репарации тканей. Правильная дифференциальная диагностика этого осложнения от псевдопрогрессии, обусловленной постлучевым отеком, и от продолженного роста опухоли требует тщательного изучения анамнестических и клинических данных, а также результатов использования различных методов лучевой диагностики, среди которых в настоящее время наиболее информативны магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная перфузия и ПЭТ. Поскольку необоснованный диагноз рецидива опухоли может привести к трагической ошибке, прежде чем принять решение о повторной ЛТ представляется целесообразным в сложных для диагностики случаях на первом этапе ограничиться применением патогенетической терапии с помощью кортикостероидов или бевацизумаба с динамическим наблюдением. Только при уверенности в наличии рецидива опухоли возможно рекомендовать повторный курс ЛТ в целях стабилизации роста опухоли и улучшения качества жизни больного. При РНМ у некоторых пациентов, получивших ЛТ по поводу неопухолевой патологии, возможно хирургическое удаление некротизированного участка, но у большинства больных возможна только симптоматическая терапия кортикостероидами или бевацизумабом. С учетом высокого риска развития гиперкортицизма и других осложнений после длительного применения кортикостероидов, использование бевацизумаба в качестве симптоматического средства предпочтительно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Lee A.W., Kwong D.L., Leung S.F., Tung S.Y., Sze W.M., Sham J.S., Teo P.M., Leung T.W., Wu P.M., Chappell R., Peters L.J., Fowler J.F. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):75–85. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02711-6.
5. Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291–8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
6. Zeng Q.S., Li C.F., Zhang K., Liu H., Kang X.S., Zhen J.H. Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol.* 2007;84(1):63–9. doi: 10.1007/s11060-007-9341-3.
7. Drezner N., Hardy K.K., Wells E., Vezina G., Ho C.Y., Packer R.J., Hwang E.I. Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review. *J Neurooncol.* 2016;130(1):141–8. doi: 10.1007/s11060-016-2219-5.
8. Baroni L.V., Alderete D., Solano-Paez P., Rugilo C., Freytes C., Laughlin S., Fonseca A., Bartels U., Tabori U., Bouffé E., Huang A., Laperriere N., Tsang D.S., Sumerauer D., Kyncl M., Ondrová B., Malalasekera V.S., Hansford J.R., Zápotocký M., Ramaswamy V. Bevacizumab for pediatric radiation necrosis. *Neurooncol Pract.* 2020;7(4):409–14. doi: 10.1093/nop/npz072.
9. Chamberlain M.C., Glantz M.J., Chalmers L., Van Horn A., Sloan A.E. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2007;82(1):81–3. doi: 10.1007/s11060-006-9241-y.
10. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., Mclean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):499–508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
11. Gobbel G.T., Bellinzona M., Vogt A.R., Gupta N., Fike J.R., Chan P.H. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 1998;18(1):147–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00147.1998.
12. Kolesnick R., Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene.* 2003;22(37):5897–906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702.
13. Remler M.P., Marcussen W.H., Tiller-Borsich J. The late effects of radiation on the blood brain barrier. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(11):1965–9. doi: 10.1016/0360-3016(86)90133-1.
14. Fajardo L.F., Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;23 Pt 1:297–330. PMID: 3387138.
15. Wong C.S., Van Der Kogel A.J. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv.* 2004;4(5):273–84. doi: 10.1124/mi.4.5.7.
16. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(2):51–8. doi: 10.1007/s10014-008-0233-9.
17. Di Chiro G., Oldfield E., Wright D.C., De Michele D., Katz D.A., Patronas N.J., Doppman J.L., Larson S.M., Ito M., Kufta C.V. Necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *Am J Roentgenol.* 1988;150(1):189–97. doi: 10.2214/ajr.150.1.189.
18. 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.
19. De Wit M.C., de Bruin H.G., Eijkenboom W., Sillevius 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.
20. Nonoguchi N., Miyatake S., Fukumoto M., Furuse M., Hiramatsu R., Kawabata S., Kuroiwa T., Tsuji M., Fukumoto M., Ono K. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: Pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 2011;105(2):423–31. doi: 10.1007/s11060-011-0610-9.
21. Vellayappan B., Tan C.L., Yong C., Khor L.K., Koh W.Y., Yeo T.T., Detsky J., Lo S., Sahgal A. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front Oncol.* 2018;8:395. doi: 10.3389/fonc.2018.00395.
22. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N., Van Tassel P., Maor M.H., Sawaya R.E., Levin V.A. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000;217(2):377–84. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv36377.
23. Zhao C., Zhang Y., Wang J. A meta-analysis on the diagnostic performance of (18)F-FDG and (11)C-methionine PET for differentiating brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(6):1058–65. doi: 10.3174/ajnr.A3718.
24. Miyashita M., Miyatake S., Imahori Y., Yokoyama K., Kawabata S., Kajimoto Y., Shibata M.A., Otsuki Y., Kirihata M., Ono K., Kuroiwa T. Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 2008;89(2):239–46. doi: 10.1007/s11060-008-9621-6.
25. Meller J., Sahlmann C.O., Scheel A.K. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2007;48(1):35–45. PMID: 17204697.
26. Elias A.E., Carlos R.C., Smith E.A., Frechtling D., George B., Maly P., Sundgren P.C. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol.* 2011;18(9):1101–8. doi: 10.1016/j.acra.2011.05.006.
27. Strauss S.B., Meng A., Ebani E.J., Chiang G.C. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoreponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1199–216. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.003.
28. Park I., Lupo J.M., Nelson S.J. Correlation of Tumor Perfusion Between Carbon-13 Imaging with Hyperpolarized Pyruvate and Dynamic Susceptibility Contrast MRI in Pre-Clinical Model of Glioblastoma. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(4):626–32. doi: 10.1007/s11307-018-1275-y.
29. Soler D.C., Kerstetter-Fogle A., Elder T., Raghavan A., Barnholtz-Sloan J.S., Cooper K.D., McCormick T.S., Sloan A.E. A Liquid Biopsy to Assess Brain Tumor Recurrence: Presence of Circulating Mo-MDSC and CD14⁺ VNN2⁺ Myeloid Cells as Biomarkers That Distinguish Brain Metastasis From Radiation Necrosis Following Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2020;88(1):E67–72. doi: 10.1093/neuros/nyaa334.
30. Mou Y.G., Sai K., Wang Z.N., Zhang X.H., Lu Y.C., Wei D.N., Yang Q.Y., Chen Z.P. Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: report of 14 cases. *Head Neck.* 2011;33(10):1493–500. doi: 10.1002/hed.21639.
31. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., Mclean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):499–508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.

32. Drappatz J., Schiff D., Kesari S., Norden A.D., Wen P.Y. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin.* 2007;25(4):1035–71, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2007.07.015.
33. Shaw P.J., Bates D. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1984;47(12):1338–41. doi: 10.1136/jnnp.47.12.1338.
34. Perez A., Jansen-Chaparro S., Saigi I., Bernal-Lopez M.R., Miñambres I., Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia *J Diabetes.* 2014;6(1):9–20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
35. Glantz M.J., Burger P.C., Friedman A.H., Radtke R.A., Massey E.W., Schold S.C. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology.* 1994;44(11):2020–7. doi: 10.1212/wnl.44.11.2020.
36. Bui Q.C., Lieber M., Withers H.R., Corson K., van Rijnsoever M., Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):871–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.019.
37. Gonzalez J., Kumar A.J., Conrad C.A., Levin V.A. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):323–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.010.
38. Boothe D., Young R., Yamada Y., Prager A., Chan T., Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radio-surgery. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1257–63. doi: 10.1093/neuonc/not085.
39. Furuse M., Kawabata S., Kuroiwa T., Miyatake S. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol.* 2011;102(3):471–5. doi: 10.1007/s11060-010-0333-3.
40. Matuschek C., Bölke E., Nawatny J., Hoffmann T.K., Peiper M., Orth K., Gerber P.A., Rusnak E., Lammering G., Budach W. Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(2):135–9. doi: 10.1007/s00066-010-2184-4.
41. Torcuator R., Zuniga R., Mohan Y.S., Rock J., Doyle T., Anderson J., Gutierrez J., Ryu S., Jain R., Rosenblum M., Mikkelsen T. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol.* 2009;94(1):63–8. doi: 10.1007/s11060-009-9801-z.
42. Wells E.M., Nageswara Rao A.A., Scafidi J., Packer R.J. Neurotoxicity of Biologically Targeted Agents in Pediatric Cancer Trials. *Pediatr Neurol.* 2012;46(4):212–21. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.006.
43. Levin V.A., Bidaut L., Hou P., Kumar A.J., Wefel J.S., Bekele B.N., Grewal J., Prabhu S., Lohin 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.
44. Wang X.S., Ying H.M., He X.Y., Zhou Z.R., Wu Y.R., Hu C.S. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):69–75. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.027.
45. Rahmathulla G., Recinos P.F., Valerio J.E., Chao S., Barnett G.H. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(3):192–200. doi: 10.1159/000338251.

Статья поступила в редакцию: 29.05.2022. Принята в печать: 06.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 29.05.2022. Accepted for publication: 06.09.2022.