



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-18-24

Псевдопрогрессия у больного с анапластической эпендимомой после лучевой терапии

Нуднов Н.В.* , Желудкова О.Г., Мнацаканова И.В.,
Сидорова Е.В., Подоксенова Т.В., Шевцов А.И.

ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия

ФГБОУ ВПО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки России, Москва, Россия

Pseudoprogession in a patient with anaplastic ependymoma after radiation therapy

Nudnov N.V.* , Zheludkova O.G., Mnatsakanova I.V.,
Sidorova E.V., Podoksenova T.V., Shevtsov A.I.

Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Russian Peoples Friendship University of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

Эпендимома – опухоль головного мозга, развивающаяся из эпендимальных клеток, которые выстилают изнутри все желудочки мозга. Эпендимомы в 2 раза чаще появляются в области задней черепной ямки. Псевдопрогрессия – это изменения, которые развиваются после проведенного хирургического и/или химиолучевого лечения, обусловленные сосудистыми изменениями, ведущими к транзиторному увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Эти изменения совпадают с ранними отсроченными реакциями на лучевую терапию и рассматривается как подострая реакция мозга. При МРТ наблюдается переходящее появление очагов, накапливающих контраст в течение от нескольких недель до 6 мес и более после химиолучевой терапии. При динамическом контроле отмечается улучшение, что подтверждает отсутствие истинного роста опухоли. Изменения проходят без специфического лечения. В статье представлено редкое клиническое наблюдение, которое показывает важность и эффективность динамического МР-контроля в дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: анапластическая эпендимома, псевдопрогрессия, гематоэнцефалический барьер, МРТ, постконтрастное усиление, ПЭТ, лучевая терапия, полихимиотерапия.

Ссылка для цитирования: Нуднов Н.В., Желудкова О.Г., Мнацаканова И.В., Сидорова Е.В., Подоксенова Т.В., Шевцов А.И. Псевдопрогрессия у больного с анапластической эпендимомой после лучевой терапии. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (2): 18–24. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-18-24.

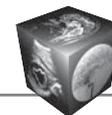
Ependymoma is a brain tumor that develops from ependymal cells that lining the inside of all the ventricles of the brain. Ependymomas are twice as likely to appear in the region of the posterior cranial fossa. Pseudoprogession is a change that develops after surgical and/or chemoradiotherapy, caused by vascular changes leading to a transient increase in the permeability of the BBB. These changes coincide with early delayed reactions to radiotherapy and are considered as a subacute reaction of the brain. On MRI, there is a transient occurrence of foci that accumulate contrast for several weeks to 6 months or more after chemoradiotherapy. Dynamic control shows an improvement, which confirms the absence of true tumor growth. Changes take place without specific treatment. In the article, we give a rare clinical observation that shows the importance and effectiveness of dynamic MRI monitoring in differential diagnosis.

Key words: anaplastic ependymoma, pseudoprogession, BBB, MRI, post-contrast enhancement, PET, radiotherapy, polychemotherapy.

Recommended citation: Nudnov N.V., Zheludkova O.G., Mnatsakanova I.V., Sidorova E.V., Podoksenova T.V., Shevtsov A.I. Pseudoprogession in a patient with anaplastic ependymoma after radiation therapy. *Medical Visualization*. 2018; 22 (2): 18–24. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-18-24.

Введение

Псевдопрогрессия – это изменения, развивающиеся в ответ на лечение (оперативное, лучевое



и химиотерапевтическое), которые обусловлены сосудистыми изменениями, ведущими к транзиторному повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Чаще всего псевдопрогрессирование связано с проведением лучевой терапии (ЛТ) [1].

Существует три различных периода после проведенной ЛТ, во время которых могут появляться различные клинические проявления: острые (во время облучения), подострые или ранние (до 12 нед после окончания облучения) и поздние – от нескольких месяцев до года [2]. Считается, что как острый, так и подострый тип радиационно-индуцированного повреждения обусловлен вазодилатацией, нарушением ГЭБ и отеком. Поздние изменения, происходящие в течение от нескольких месяцев до многих лет, могут быть вызваны некрозом, связанным с ишемией [3].

Вскоре после завершения ЛТ у пациентов с опухолями головного мозга при МРТ с контрастным усилением (КУ) может наблюдаться усиление контрастности и увеличение размера зоны поражения с последующим улучшением или стабилизацией процесса даже без дальнейшего лечения. Это явление у большинства пациентов клинически протекает бессимптомно [4].

На сегодняшний день ни один метод нейровизуализации не может полностью распознать и установить диагноз псевдопрогрессии [5].

Для дифференциальной диагностики псевдопрогрессии от раннего прогрессирования опухолевого процесса в настоящее время применяются исследования пациентов, включающие в себя МР-исследования в динамике, МР-спектроскопию или ПЭТ. Доказательством псевдопрогресси-

рования является морфологическое исследование очага поражения [6].

Обнаружено, что морфологическая картина поражения псевдопрогрессии соответствует глиозу и реактивным радиационным изменениям без признаков наличия опухоли. Последующая нормализация ГЭБ и уменьшение отека могут привести к исчезновению симптомов, улучшению функции мозга, снижению стероидной зависимости и улучшению качества жизни пациента. Таким образом, псевдопрогрессирование может косвенно указывать на благоприятный клинический прогноз заболевания [4].

Псевдопрогрессирование, как правило, исчезает без дальнейшего лечения, но в некоторых случаях может переходить в лучевой некроз. Однако не стоит путать эти два понятия.

Радиационный некроз обычно происходит через 18–24 мес после лечения и его очень трудно отличить от рецидива. Псевдопрогрессирование же в 60% случаев развивается спустя 3 мес после завершения лечения и совпадает с ранними отсроченными реакциями на ЛТ и рассматривается как подострая реакция мозга. При МРТ отмечается преходящее увеличение размера и/или количества очагов, накапливающих контраст в течение 2–3 мес после химиолучевой терапии (60%), но описаны случаи возникновения в срок от нескольких недель до 6 мес. В зарубежной литературе такого рода изменения описаны у пациентов с глиобластомой, которые получали ЛТ и химиотерапию препаратом темазоломид [7–9]. Однако псевдопрогрессирование может быть связано с другими видами химиотерапии и даже наблюдалось в тех случаях, когда проводилась брахиотерапия [10].

Для корреспонденции*: Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России. Тел.: 8-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России, Москва.

Желудкова Ольга Григорьевна – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России, Москва.

Мнацаканова Ирина Владимировна – клинический ординатор по специальности “рентгенология” ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России, Москва.

Сидорова Елена Владимировна – клинический ординатор по специальности “рентгенология” ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России, Москва.

Подоксенова Татьяна Валерьевна – клинический ординатор по специальности “онкология” ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России, Москва.

Шевцов Андрей Игоревич – врач-радиотерапевт, аспирант ФГБОУ ВПО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки России, Москва.

Contact*: Nikolay V. Nudnov – 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86. “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia. Phone: +7-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Nikolay V. Nudnov – doct. of med. sci., professor of FSBI “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia, Moscow.

Olga G. Zheludkova – doct. of med. sci., professor of FSBI “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia, Moscow.

Irina V. Mnatsakanova – a clinical resident on the specialty in radiology FSBI “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia, Moscow.

Elena V. Sidorova – a clinical resident on the specialty in radiology FSBI “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia, Moscow.

Tatiana V. Podoksenova – a clinical resident on the specialty in oncology FSBI “RSCRR” Ministry of healthcare of Russia, Moscow.

Andrey I. Shevtsov – doctor-radiation therapist, post-graduate student of the Russian Peoples Friendship University of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow.



В данной статье мы приводим редкое клиническое наблюдение псевдопрогрессии у пациента с анапластической эпендимомой.

Клиническое наблюдение пациентки С., 2000 года рождения.

Основной клинический диагноз: анапластическая эпендимома червя мозжечка и IV желудочка, R0M0-стадия. Анамнез заболевания: больна с начала августа 2009 г., когда у ребенка остро в течение 3 дней развилась неукротимая рвота, слабость; с 16.08.09 присоединились шаткость походки, снижение массы тела на 7 кг за 2 нед. При КТ головного мозга с КУ выявлено объемное образование задней черепной ямки размерами 20 × 34 × 30 мм. Госпитализирована в РНХИ им. А.Л. Поленова. При поступлении отмечалась мозжечковая и стволовая симптоматика. При МРТ головного мозга с КУ выявлена опухоль червя мозжечка и IV желудочка (рис. 1). Больная оперирована (10.09.09) – выполнено удаление опухоли. Гистологическое заключение в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с выполнением иммуногистохимического исследования: “анапластическая эпендимома”, Ki-67 очагово до 10%. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга и спинного мозга с КУ отмечено накопление контрастного вещества (КВ) по периферии послеоперационной полости; данных о метастатическом поражении спинного мозга не получено. Цитологическое исследование люмбального ликвора – опухолевые клетки не обнаружены. Таким образом, была установлена M0R0-стадия по Charg.

Спустя 5 нед после операции по месту жительства (Калининград) проведена ЛТ на гамма-аппарате (АГАТ-С) локально на ложе опухоли в СОД 55 Гр с РОД 1,8 Гр с параллельной химиотерапией винкристином в дозировке 1,6 мг внутривенно 1 раз в неделю, всего 4 введения. ЛТ перенесла удовлетворительно. Общий анализ крови после окончания ЛТ: гемоглобин 119 г/л, лейкоциты $2,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты 320 тыс/мкл, СОЭ 14 мм/с. МРТ головного мозга с КУ через 3,5 нед после завершения ЛТ: участков патологического накопления КВ в структурах головного мозга не выявлено. Умеренное расширение IV (за счет послеоперационных изменений) и боковых желудочков. С 28.12.09 по 09.10.10 по месту жительства получила 10 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу НИТ 2000 для анапластических эпендимом (два чередующихся цикла с интервалом 3 нед: 1-й цикл – винкристин 1,5 мг/м² 1-й день, эндоксан 800 мг/м² 1–3-й день; 2-й цикл – этопозид 150 мг/м² 1–3-й день, карбоплатин 200 мг/м² 1–3-й день). На фоне ПХТ отмечалась гематологическая токсичность – цитопения без инфекционных осложнений. Получала сопроводительную терапию без трансфузий компонентов крови. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга с КУ после 2-го цикла ПХТ и головного мозга,

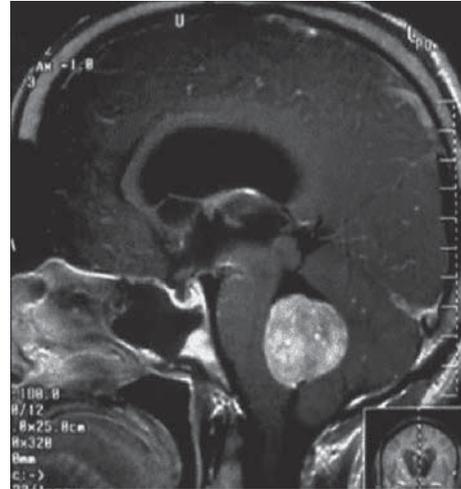


Рис. 1. МР-изображение головного мозга. Определяется опухоль червя мозжечка и IV желудочка.

шейного и грудного отделов спинного мозга без и с КУ после 4-го цикла: данных о рецидиве/метастатическом поражении не получено (рис. 2).

При МРТ головного мозга после 6-го цикла ПХТ (16.06.10) без и с КУ были выявлены множественные участки накопления КВ в полушариях мозжечка, расцененные как метастатическое поражение (рис. 3).

С целью дифференциальной диагностики между постлучевыми изменениями и метастатическим поражением была проведена ПЭТ головного мозга с метионином: данных о патологическом накоплении радиофармпрепарата во всех отделах головного мозга, включая полушария мозжечка, не выявлено (рис. 4). Таким образом, выявленные изменения расценены как постлучевая реакция, ПХТ была продолжена по прежнему протоколу.

МРТ головного мозга без и с КУ после 8-го цикла ПХТ: сохраняются множественные участки накопления КВ в полушариях мозжечка. В других отделах головного мозга участков накопления КВ не определяется (рис. 5). Повторная ПЭТ с метионином головного мозга также не подтвердила опухолевый характер выявленных изменений. После 10 циклов ПХТ снова была проведена МРТ головного и спинного мозга без и с КУ: размеры и число участков накопления КВ в мозжечке увеличились, интенсивность накопления КВ в них повысилась; данных о патологическом накоплении КВ в спинном мозге нет (рис. 6).

С октября 2010 г. по настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении, регулярно проводится МРТ головного и спинного мозга. При МРТ с КУ от 07.11.17: очагов накопления КВ в структурах головного и спинного мозга не обнаружено. Данных о наличии рецидива опухоли и метастатического поражения не получено (рис. 7).

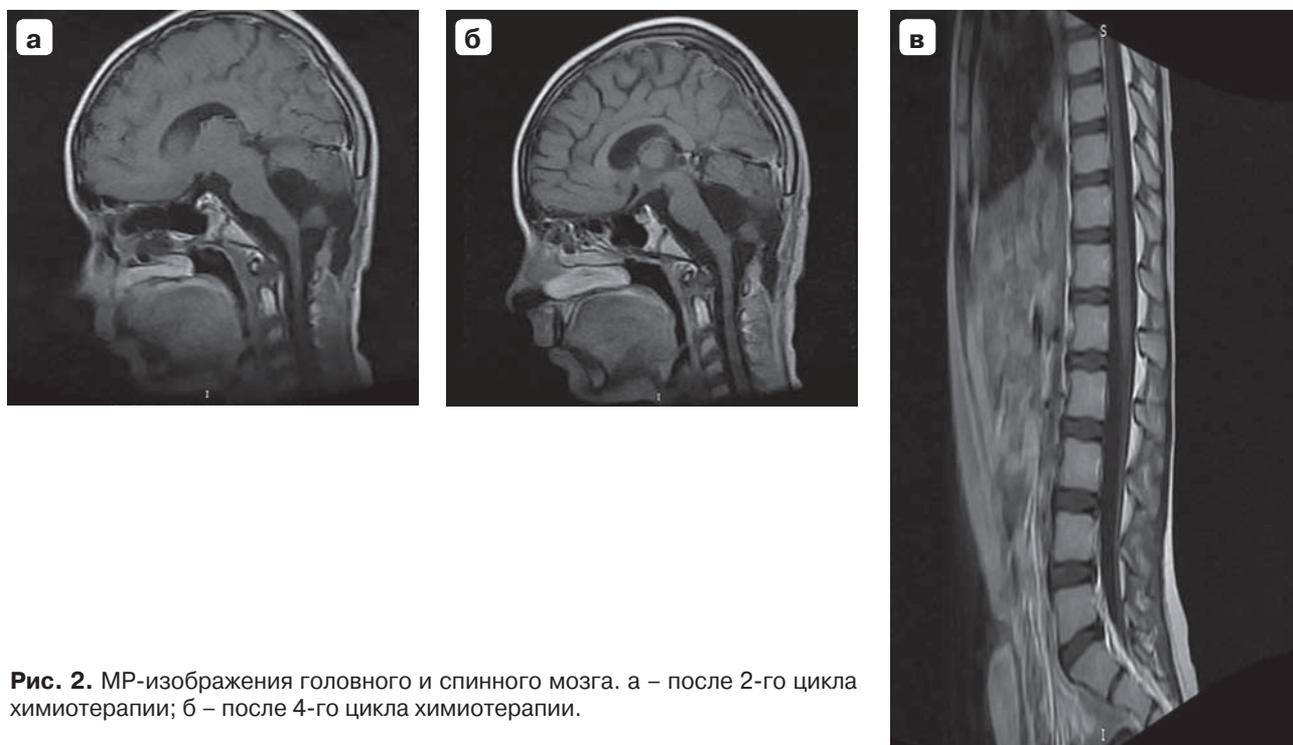


Рис. 2. МР-изображения головного и спинного мозга. а – после 2-го цикла химиотерапии; б – после 4-го цикла химиотерапии.



Рис. 3. МР-изображения головного мозга после 6-го курса химиотерапии. Множественные очаги накопления контрастного препарата в полушариях мозжечка. а – сагиттальная проекция; б – аксиальная проекция; в – корональная проекция.

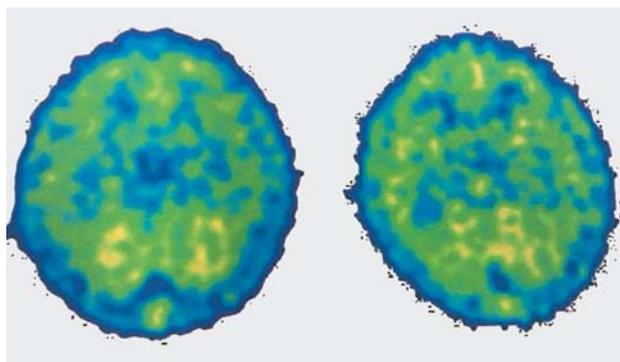


Рис. 4. ПЭТ-изображение головного мозга с метионином. Патологического накопления радиофармпрепарата не определяется.

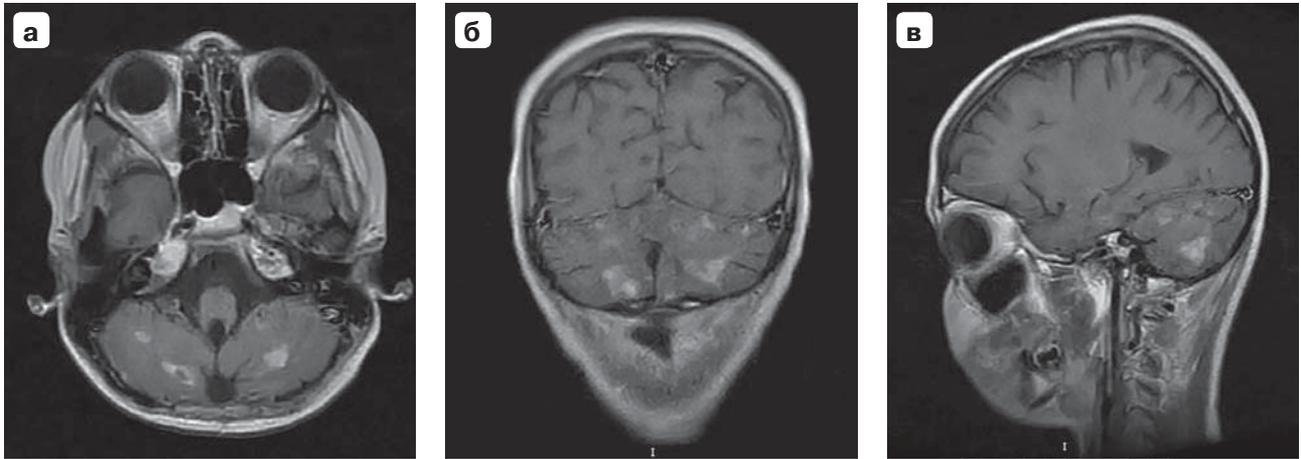


Рис. 5. МР-изображения головного мозга после 8-го курса химиотерапии. Сохраняются множественные участки накопления контрастного вещества в полушариях мозжечка. а – аксиальная проекция; б – корональная проекция; в – сагиттальная проекция.

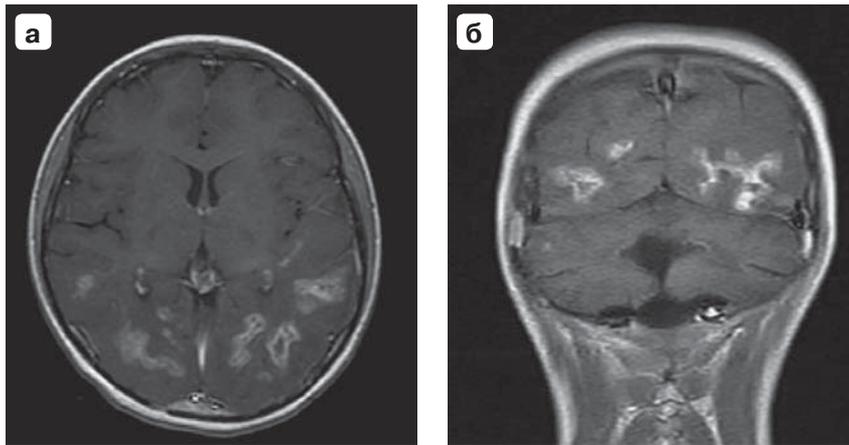


Рис. 6. МР-изображения головного мозга после 10-го курса химиотерапии. Определяются множественные очаги накопления контрастного вещества в задневисочных и затылочно-теменных областях. а – аксиальная проекция; б – корональная проекция.

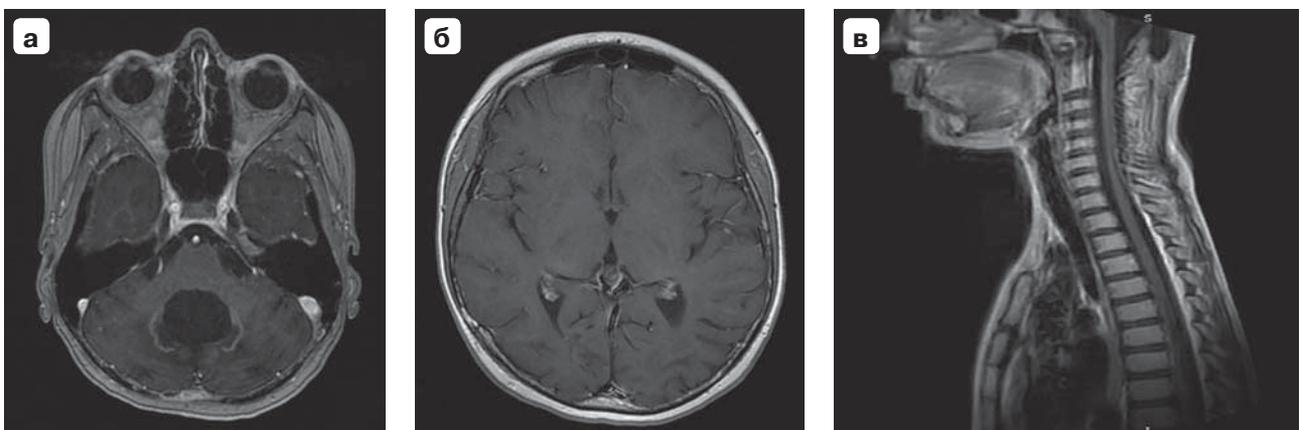
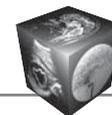


Рис. 7. МР-изображения головного и спинного мозга через год после окончания цикла химиотерапии. а – аксиальная проекция, определяются послеоперационные изменения в задней черепной ямке; б – аксиальная проекция, очагов накопления контрастного вещества в структурах головного мозга не обнаружено; в – сагиттальная проекция, очагов накопления контрастного вещества в структурах спинного мозга не определяется.



Обсуждение

Псевдопрогрессия представляет собой феномен подострого изменения пораженной области, возникающего в результате ЛТ, которое разрешается или стабилизируется без каких-либо изменений в режиме лечения [8]. Мы представили необычный случай появления множественных участков с выраженным накоплением КВ в полушариях мозжечка после удаления анапластической эпендимомы и курса лучевой и химиотерапии с последующим их полным регрессом. В данном случае очаги псевдопрогрессии были обнаружены при контрольной МРТ спустя 7 мес после окончания лучевой терапии и сохранялись в течение 2 лет. Клинически состояние ребенка стабильное, активна. Сохраняется шаткость походки. Ходит в школу, учится по программе 10-го класса (2018 г.). Стабильное состояние пациентки позволило наблюдать за течением заболевания и увидеть самостоятельный полный регресс опухоли без какого-либо дополнительного лечения. В дифференциальной диагностике особую роль играют дополнительные импульсные последовательности, используемые при МРТ (DWI, PWI, rCBV), которые при псевдопрогрессии значительно отличаются от изменений при рецидиве [6, 9].

Заключение

Псевдопрогрессирование – это ответная реакция на полноценное лечение опухоли и, как замечено, она связана с будущим благоприятным клиническим исходом для пациента. В настоящее время ни один метод визуализации не способен дать окончательный диагноз данных изменений. Поэтому диагностика псевдопрогрессирования опухоли сводится к проведению последующих сканирований: МРТ в динамике и ПЭТ с метионином.

Список литературы

1. Hygino da Cruz L.C., Rodriguez I., Domingues R.C., Gasparetto E.L., Sorrensen A.G. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (11): 1978–1985. DOI: 10.3174/ajnr.A2397.
2. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (7): 11832–11846. DOI: 10.3390/ijms150711832.
3. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом. *Практическая онкология.* 2016; 17 (1): 32–40.
4. Brandsma D., van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (6): 633–638. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328332363e.

5. Clarke J.L., Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9 (3): 241–246.
6. Sawlani V., Taylor R., Rowley K. Magnetic Resonance Spectroscopy for Differentiating Pseudo-Progression from True Progression in GBM on Concurrent Chemoradiotherapy. *Neuroradiol. J.* 2013; 25 (5): 575–586.
7. Brandes A.A., Tosoni A., Franceschi E. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (8): 1275–1279. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.4969.
8. Nasserli M., Gahramanov S., Netto J.P., Fu R., Muldoon L.L., Varallyay C., Hamilton B.E., Neuwelt E.A. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro-oncology.* 2014; 16 (8): 1146–1154. DOI: 10.1093/neuonc/not328.
9. Bulik M., Kazda T., Slampa P., Jancalcek R. The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications from Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 641023. DOI: 10.1155/2015/641023.
10. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnolli F. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 361–367.

References

1. Hygino da Cruz L.C., Rodriguez I., Domingues R.C., Gasparetto E.L., Sorrensen A.G. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (11): 1978–1985. DOI: 10.3174/ajnr.A2397.
2. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (7): 11832–11846. DOI: 10.3390/ijms150711832.
3. Trofimova T.N. Neuroradiology: evaluation of effectiveness of surgery and the combined therapy of gliomas. *Prakticheskaya onkologiya.* 2016; 17 (1): 32–40. (In Russian)
4. Brandsma D., van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (6): 633–638. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328332363e.
5. Clarke J.L., Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9 (3): 241–246.
6. Sawlani V., Taylor R., Rowley K. Magnetic Resonance Spectroscopy for Differentiating Pseudo-Progression from True Progression in GBM on Concurrent Chemoradiotherapy. *Neuroradiol. J.* 2013; 25 (5): 575–586.
7. Brandes A.A., Tosoni A., Franceschi E. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (8): 1275–1279. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.4969.
8. Nasserli M., Gahramanov S., Netto J.P., Fu R., Muldoon L.L., Varallyay C., Hamilton B.E., Neuwelt E.A. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma



multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro-oncology*. 2014; 16 (8): 1146–1154. DOI: 10.1093/neuonc/not328.

9. Bulik M., Kazda T., Slampa P., Jancalek R. The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications

from Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 641023. DOI: 10.1155/2015/641023.

10. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 361–367.

Поступила в редакцию 16.01.2018.
Принята к печати 21.02.2018.

Received on 16.01.2018.
Accepted for publication on 21.02.2018.