

# Сложность дифференцирования метастазов в головном мозге и очагов некроза как осложнения стереотаксической радиотерапии (клиническое наблюдение и обзор литературы)

А.В. Назаренко<sup>1</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>, С.В. Медведев<sup>2</sup>, С.И. Ткачев<sup>1</sup>, Е.А. Кобякова<sup>1</sup>, Э.А. Нечипай<sup>1</sup>,  
Д.С. Романов<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>, Д.В. Сашин<sup>1</sup>, А.Х. Бекашев<sup>1</sup>, Д.Р. Насхлеташвили<sup>1</sup>,  
Е.А. Москвина<sup>1</sup>, Ю.С. Кирпичев<sup>1</sup>, Д.И. Федосеенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Денис Сергеевич Романов romanovrnc@gmail.com

Современные успехи онкологии позволяют значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Сочетание хирургических методов, системной терапии, облучения всего головного мозга и локальных методик лучевой терапии обеспечивает хороший контроль проявлений болезни в головном мозге. Разумеется, интенсификация лечения повышает риск развития ятрогенных осложнений. Применение агрессивных схем стереотаксической радиотерапии ассоциировано не только с высокими показателями локального контроля облученных метастазов, но и с риском развития постлучевого некроза. Использование самых современных диагностических методов не всегда дает возможность однозначно дифференцировать очаг постлучевого некроза и растущий метастаз. Приведенный в статье клинический пример иллюстрирует необходимость осторожной оценки подобных ситуаций и мультидисциплинарного подхода к интерпретации результатов стереотаксической радиотерапии.

**Ключевые слова:** метастатическое поражение головного мозга, рак молочной железы, стереотаксическая радиотерапия, постлучевой некроз

**Для цитирования:** Назаренко А.В., Борисова Т.Н., Медведев С.В. и др. Сложность дифференцирования метастазов в головном мозге и очагов некроза как осложнения стереотаксической радиотерапии (клиническое наблюдение и обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):61–71.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-61-71

## Difficulties associated with differential diagnosis between brain metastases and foci of necrosis resulted from stereotactic radiotherapy (case report and literature review)

A.V. Nazarenko<sup>1</sup>, T.N. Borisova<sup>1</sup>, S.V. Medvedev<sup>2</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, E.A. Kobyakova<sup>1</sup>, E.A. Nechipay<sup>1</sup>, D.S. Romanov<sup>1</sup>, N.A. Kozlov<sup>1</sup>,  
D.V. Sashin<sup>1</sup>, A.Kh. Bekyashev<sup>1</sup>, D.R. Naskhletashvili<sup>1</sup>, E.A. Moskvina<sup>1</sup>, Yu.S. Kirpichev<sup>1</sup>, D.I. Fedoseenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Modern advances in oncology can achieve significantly better results in terms of life expectancy in patients with metastatic brain disease. The combination of surgery, systemic therapy, whole brain irradiation and local methods of radiation therapy lead to good indicators for controlling the manifestations of the disease in the brain. Of course, intensification of treatment increases the risk of iatrogenic complications. The use of aggressive stereotactic radiotherapy regimens leads not only to high local control of irradiated metastases, but also to the risk of so-called radiation necrosis. The use of the most up-to-date diagnostic methods does not always allow one to unequivocally differentiate radiation necrosis from continued metastasis growth. The above example shows the need for a careful assessment of such situations and a multidisciplinary approach to interpreting the results of stereotactic radiotherapy.

**Key words:** metastatic brain damage, breast cancer, stereotactic radiotherapy, radiation necrosis

**For citation:** Nazarenko A.V., Borisova T.N., Medvedev S.V. et al. Difficulties associated with differential diagnosis between brain metastases and foci of necrosis resulted from stereotactic radiotherapy (case report and literature review). Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):61–71. (In Russ.).

## Введение

Метастатическое поражение головного мозга — распространенное явление, затрагивающее, по разным данным, 20–40 % пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 70 тыс. случаев выявления метастатического поражения головного мозга [2]. Второй по частоте причиной метастатического поражения головного мозга, уступая только злокачественным опухолям легких, является рак молочной железы [3]. Частота прижизненного выявления метастазов рака молочной железы в головном мозге не превышает 30 %, что зачастую обусловлено бессимптомным течением процесса. При проведении аутопсии у больных раком молочной железы метастатическое поражение головного мозга обнаруживают в 20–40 % случаев [4, 5].

Метастатическое поражение головного мозга — неблагоприятный прогностический фактор, который ассоциирован с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни пациенток. По системе оценки RPA (Recursive Partitioning Analysis; учитывает индекс Karnofsky, возраст пациента, наличие активного первичного опухолевого процесса и экстракраниальных проявлений) она составляет у пациенток с метастазами опухолей различной гистологической природы, локализованными в головном мозге, в среднем 7,1 мес при наиболее благоприятном прогнозе (RPA I), 4,2 мес — при промежуточном прогнозе (RPA II), 2,3 мес — при неблагоприятном прогнозе (RPA III) [6, 7]. Существуют более совершенные системы оценки ожидаемой продолжительности жизни пациенток с метастатическим поражением головного мозга, учитывающие факторы, которые связаны с локализацией первичной опухоли, например GPA (Graded Prognostic Assessment). Эта система оценки учитывает не только индекс Karnofsky и возраст пациента, но и наличие гиперэкспрессии белка Her2/neu и рецепторный статус опухоли молочной железы. В зависимости от прогноза ожидаемая продолжительность жизни составляет от 3,4 до 25,3 мес [8].

Развитие системной терапии, лучевой терапии и хирургических методик лечения метастатического поражения головного мозга ведет к постоянному росту продолжительности жизни пациенток. В одном из современных исследований оценивались результаты применения химиотерапии в комбинации с облучением всего головного мозга и последующим стереотаксическим облучением отдельных очагов, и средняя продолжительность жизни пациенток варьировала от 15,1 до 22,0 мес в зависимости от последовательности проведения этапов лечения. Необходимо отметить, что прогноз у большинства (более чем у 90 %) пациенток был промежуточным (RPA II, ожидаемая продолжительность жизни — 4,2 мес), а статус первичных опухолей по данным иммуногистохимического исследования

был Her2/neu-отрицательным (GPA II и GPA III, ожидаемая продолжительность жизни 7,7–15,1 мес) [9].

Итак, комплексный подход к лечению метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы существенно увеличивает продолжительность жизни пациенток, но имеет некоторые недостатки: его применение требует материальных затрат и невозможно без наличия в клинике соответствующей материально-технической базы и специалистов. Кроме того, комплексный подход связан с риском возникновения местных лучевых повреждений, особенно в случае стереотаксического облучения метастазов, возникших после облучения всего головного мозга, или, наоборот, в случае облучения всего головного мозга после ранее проведенного стереотаксического облучения отдельных очагов. Конкурентная химиотерапия, а также большое количество линий и курсов системной терапии в анамнезе также могут отрицательно влиять на безопасность локального лечения [10].

Одно из местных осложнений — постлучевой некроз здоровых тканей мозга, окружающих облученный метастатический очаг. По данным исследований, частота развития радиационного некроза после стереотаксического облучения может достигать 50 % [11], причем это осложнение наблюдается в основном через 6–24 мес после лечения [12]. Следует иметь в виду, что лучевой некроз не всегда представляет собой проблему для пациенток: во многих случаях он абсолютно бессимптомен и выявляется только при радиологических исследованиях [13]. Частота развития постлучевого некроза напрямую зависит от объема облучения (т. е. от размера метастатического очага) и подведенных к объему разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговых доз [14, 15].

Поставить диагноз постлучевого некроза непросто, так как требуется дифференцировать некроз, продолженный рост и рецидив, а также псевдопрогрессирование пролеченного очага. Безусловно, наиболее точные данные может дать морфологическое исследование материала, полученного при хирургическом удалении или стереотаксической биопсии той области мозга, в отношении которой возникло подозрение на наличие постлучевого некроза, но хирургические манипуляции далеко не всегда целесообразны и возможны. В этом случае интерпретировать результаты лечения метастаза в головном мозге следует с участием лучевого диагноста, лучевого терапевта, нейрохирурга с учетом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием, диффузионно-взвешенной МРТ, перфузионной МРТ, МРТ-спектроскопии и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), в том числе совмещенной с компьютерной томографией (КТ), и оценкой этих исследований в динамике, а также с учетом гистологического типа опухоли и степени ее злокачественности, анамнеза (в том числе подробных данных о проведенной лучевой терапии, в частности дозах

и объемах), симптомов, вызываемых исследуемым очагом.

Приоритетным визуализирующим методом выявления метастатических очагов в головном мозге и динамического контроля их состояния после лучевой терапии считается МРТ с внутривенным контрастированием. Именно этот метод позволяет обнаружить развитие постлучевого некроза начиная с 1-го месяца после лечения, а также определяет тактику уточняющей дифференциальной диагностики с применением иных методов (перфузионная МРТ или КТ, ПЭТ-КТ и т. д.).

ПЭТ-КТ представляется важным методом идентификации постлучевого некроза, однако ее чувствительность и специфичность ограничены, хотя и высоки, так что одних только данных ПЭТ недостаточно для уверенной постановки диагноза. Кроме того, преимущества тех или иных индикаторов для дифференциации постлучевого некроза и прогрессирования пролеченного очага ( $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы, меченых аминокислот,  $^{18}\text{F}$ -флюоротимида) остаются предметом

непрекращающихся исследований вследствие значительных расхождений данных об их чувствительности и специфичности в разных работах [16, 17].

В метаанализе 2012 г. [18] приведены высокие значения чувствительности и специфичности различных методов дифференциальной диагностики жизнеспособного метастатического очага и очага постлучевого некроза (см. таблицу).

Однако заявленные высокие результаты данных исследований не всегда подтверждаются в клинической практике, что обуславливает непрерывный поиск путей совершенствования дифференциальной диагностики. Одно из перспективных решений этой проблемы предложили L. Zach и соавт. — использование «карт оценки ответа на лечение» (treatment response assessment maps) [27]. По сообщению этих авторов, морфологическое исследование резецированных очагов в головном мозге показало, что области «вымывания» контрастного

*Чувствительность и специфичность разных диагностических методов в дифференцировании метастазов и очагов постлучевого некроза по данным научной литературы*

*Sensitivity and specificity of different diagnostic methods in the differentiation between metastases and postradiation necrosis (literature data)*

| Публикация<br>Source  | Метод диагностики<br>Diagnostic method   | Некроз<br>Necrosis                    |                                    | Рецидив<br>Relapse                    |                                    |
|---|--|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
|   |  | Чувствительность, %<br>Sensitivity, % | Специфичность, %<br>Specificity, % | Чувствительность, %<br>Sensitivity, % | Специфичность, %<br>Specificity, % |
| Н. Kano и соавт. [19]<br>H. Kano et al. [19]                | МРТ<br>MRI   | 84                                    | 91                                 | —                                     | —                                  |
| I.M. Dequesada и соавт. [20]<br>I. M. Dequesada et al. [20] | МРТ<br>MRI   | 80                                    | 96                                 | 15                                    | 100                                |
| A.L. Stockham и соавт. [21]<br>A. L. Stockham et al. [21]   | МРТ<br>MRI   | 8                                     | 91                                 | 59                                    | 41                                 |
| M. Chernov и соавт. [22]<br>M. Chernov et al. [22]          | Магнитно-резонансная спектроскопия<br>Magnetic resonance spectroscopy  | —                                     | —                                  | 100                                   | 100                                |
| S.T. Chao и соавт. [23]<br>S. T. Chao et al. [23]           | Позитронная эмиссионная томография с $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой + МРТ<br>Positron emission tomography with $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose + MRI | —                                     | —                                  | 86                                    | 80                                 |
| R.F. Barajas и соавт. [24]<br>R. F. Barajas et al. [24]     | Перфузионная МРТ<br>Perfusion MRI  | 96                                    | 100                                | —                                     | —                                  |
| A. Vidiri и соавт. [25]<br>A. Vidiri et al. [25]            | Перфузионная компьютерная томография<br>Perfusion computed tomography  | 72–86                                 | 100                                | —                                     | —                                  |
| S. Matsunaga и соавт. [26]<br>S. Matsunaga et al. [26]      | Однофотонная эмиссионная компьютерная томография<br>Single photon emission computed tomography   | —                                     | —                                  | 82,8                                  | 83,7                               |

**Примечание.** МРТ — магнитно-резонансная томография.

*Note.* MRI — magnetic resonance imaging.

препарата через 60 мин и более после его введения соответствуют активной опухолевой ткани, а области «накопления» при тех же сроках оценки — неопухолевым тканям, причем чувствительность и специфичность метода в отношении активных опухолей составили соответственно 100 и 92 %.

Нижеследующий клинический случай иллюстрирует сложность дифференцирования постлучевого некроза и других исходов лучевой терапии метастатических образований в головном мозге и свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода при постановке этих диагнозов.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка Б.** Возраст на момент выявления заболевания — 30 лет.

**Диагноз:** рак левой молочной железы, отечная форма, метастатическое поражение лимфатических узлов левых подмышечной и шейно-надподключичной областей, T4N3M0, стадия IIIc, состояние после химиотерапии. **Прогрессирование заболевания:** метастатическое поражение головного мозга, костей скелета, состояние после комплексного лечения. **Рецидив заболевания в левой молочной железе, появление нового метастаза в головном мозге, состояние после комплексного лечения.** **Прогрессирование заболевания:** рост опухоли в левой молочной железе, состояние после комплексного лечения. **Прогрессирование заболевания:** появление новых метастазов в головном мозге.

**Гистологическое заключение (core-биопсия):** инвазивный рак неспецифического типа, G<sub>3</sub>. Уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам — 0 баллов (из 8), к прогестерону — 0 баллов (из 8), Her2/neu — 3+, Ki-67 — 65 %.

**Генетическое исследование:** наследственный рак.

С 06.05.2011 по 19.08.2011 проведено 6 курсов химиотерапии паклитакселом и доксорубицином с выраженным эффектом.

**Прогрессирование заболевания в сентябре 2011 г.:** метастатическое поражение головного мозга, костей скелета.

По данным МРТ головного мозга от 26.09.2011 в правой лобной доле выявлено образование размером до 2 см с зоной перифокального отека. Срединные структуры симметричны (рис. 1).

С 17.10.2011 проводилась химиотерапия капецитабином (завершена в мае 2012 г.), таргетная терапия трастузумабом и введение бисфосфонатов.

С 17.10.2011 по 10.11.2011 проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии (облучение всего головного мозга, костей свода и основания черепа; разовая очаговая доза (РОД) 2,5 Гр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 37,5 Гр), затем адаптивная стереотаксическая радиотерапия (облучение метастатического образования в правой лобно-теменной области; РОД 5 Гр, ежедневно, СОД 15 Гр). Облучение всего головного мозга назначено в соответствии с клиническими рекомендациями: пациентка относилась к группе благоприятного прогноза по RPA.

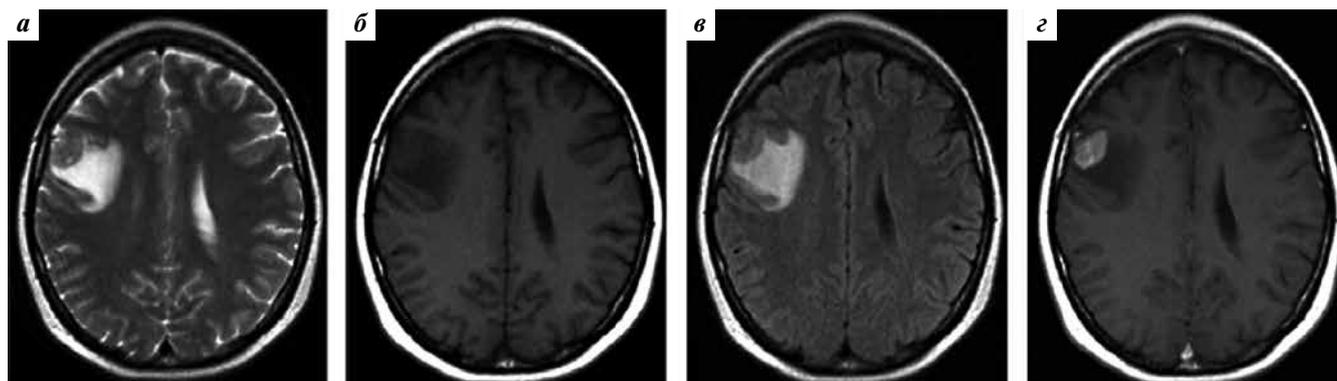
При МРТ головного мозга от 26.12.2011 метастаз в правой лобной доле не обнаружен (рис. 2).

В связи с подозрением на метастатическое поражение яичника 16.01.2013 выполнена экстирпация матки с придатками.

**Гистологическое заключение:** зрелая тератома.

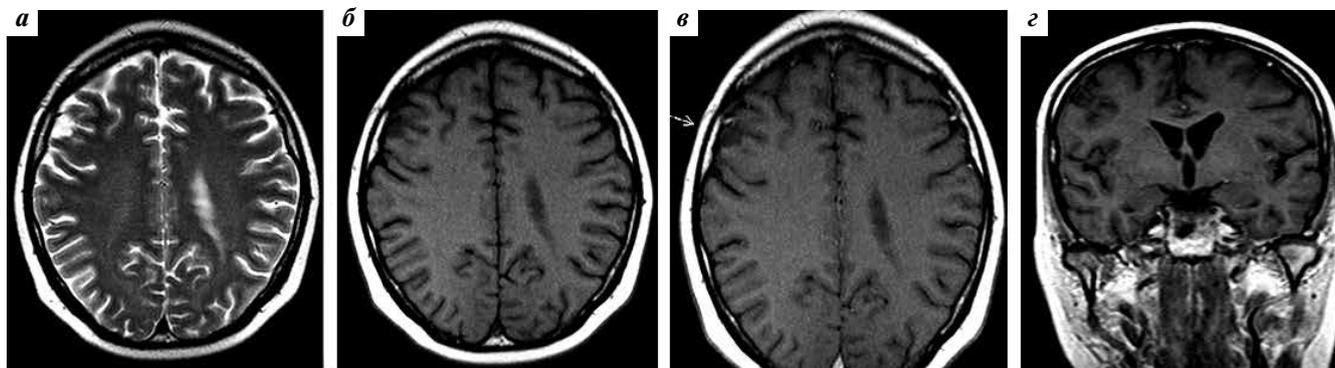
В апреле-мае 2013 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания — метастатическое поражение головного мозга, рецидив опухоли в левой молочной железе.

При МРТ головного мозга от 18.04.2013 в правой лобно-теменной области обнаружено очаговое образование размерами 1,0 × 0,7 см, накапливающее контрастный препарат по периферии, — метастаз, который не является рецидивом пролеченного метастаза, так как располагается в иной области правой лобно-теменной доли (рис. 3).



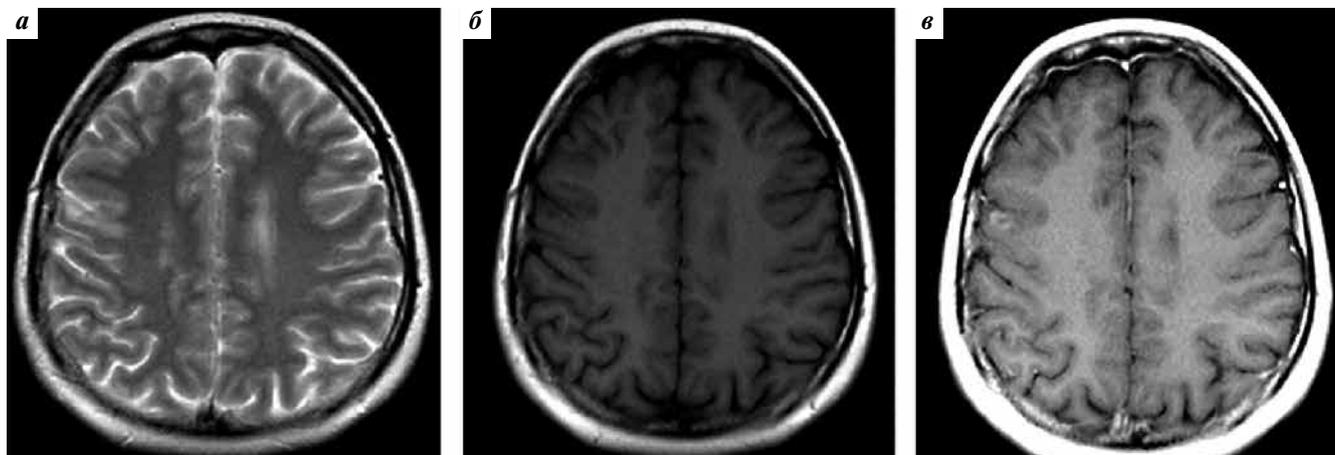
**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 26.09.2011 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б), T2-FLAIR (в) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г). Сolidное образование в правой лобной доле, окруженное зоной перифокального отека (а–в). Накопление образованием контрастного препарата (г)

**Fig. 1.** T2-weighted (a), T1-weighted (б), T2-FLAIR (в), and contrast-enhanced T1-weighted (г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 26.09.2011. A solid tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontal lobe, surrounded by peritumoral edema (a–в)



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 26.12.2011 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Зона кистозных изменений в области образования (а, б). Отсутствие явных признаков накопления образований контрастного препарата (в, г)

**Fig. 2.** T2-weighted (а), T1-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 26.12.2011. Area of cystic changes near the tumor (а, б). No obvious signs of contrast agent accumulation in the tumor (в, г)



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 18.04.2013 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в). Очаговое образование в правой лобно-теменной области, накапливающее контрастный препарат

**Fig. 3.** T2-weighted (а), T1-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 18.04.2013. A tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontoparietal area

По данным маммографии от 06.05.2013 в верхне-внутреннем квадранте определяется узловое образование с нечеткими контурами размерами  $0,8 \times 0,7$  см.

С 30.05.2013 по сентябрь 2013 г. проведены 4 курса химиотерапии капецитабином.

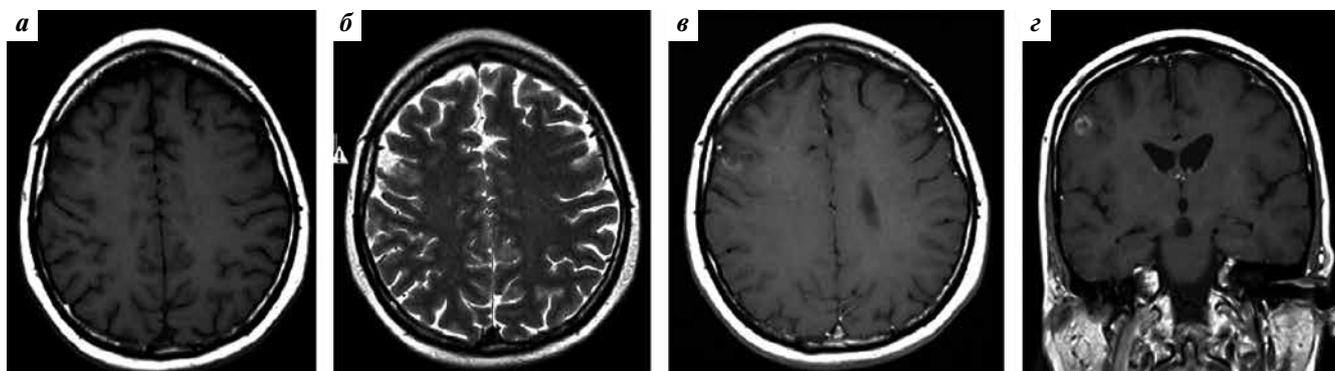
С 06.06.2013 по 13.06.2013 проведен курс стереотаксической радиотерапии (облучение метастатического образования в правой лобно-теменной области головного мозга; РОД 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 Гр) в комбинации с химиотерапией капецитабином.

При МРТ головного мозга от 23.10.2013 в правой лобно-теменной области выявлено очаговое образование размерами  $1,1 \times 0,6$  см, накапливающее контрастный препарат. При этом однозначная оценка динамики очага, подвергнутого стереотаксической радиотерапии, не представлялась возможной (рис. 4).

В ноябре 2013 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: по данным маммографии от 13.11.2013

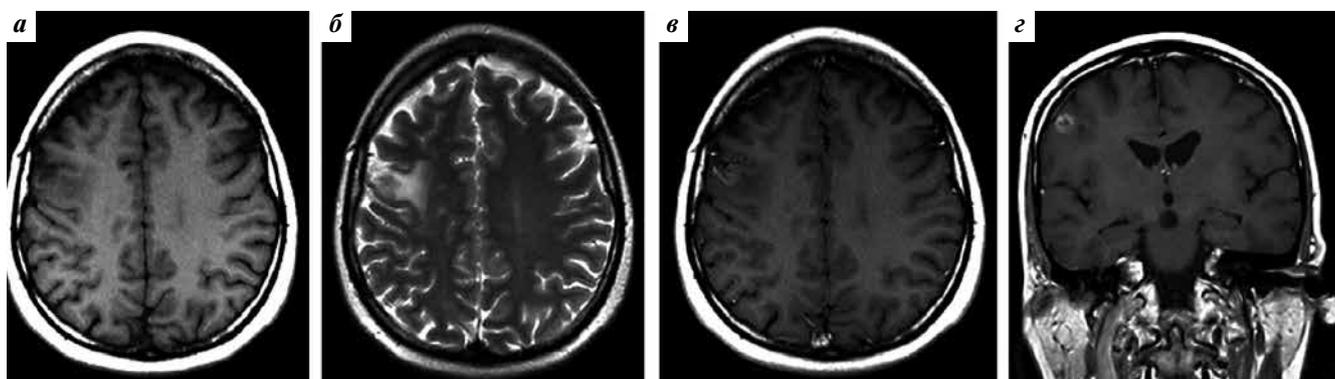
в сравнении с данными исследования от 06.05.2013 отмечено увеличение размеров (до  $1,7 \times 1,4$  см) и плотности опухолевого узла в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в этой зоне визуализировано гипохогенное образование размерами  $1,4 \times 1,3$  см с нечеткими контурами и кровотоком. В левой аксиллярной зоне обнаружен гипохогенный лимфатический узел размерами до  $0,5 \times 0,4$  см — метастаз (?).

С 09.01.2014 по 07.02.2014 проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии (облучение левой молочной железы с пекторальной и аксиллярной областями слева с парастернальными лимфатическими узлами в I–II межреберных промежутках слева и левой шейно-надподключичной областью с верхнеаксиллярной зоной; РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр; затем локальное облучение опухолевого узла в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы; РОД 3 Гр, ежедневно, СОД 12 Гр)



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 23.10.2013 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Очаговое образование в правой лобно-теменной области, накапливающее контрастный препарат по периферии и окруженное небольшой зоной отека

Fig. 4. T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 23.10.2013. A tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontoparietal area; the tumor is surrounded by a small area of edema



**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 10.04.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Увеличение размеров очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии и окруженного небольшой зоной отека

Fig. 5. T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 10.04.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area has grown larger and remained surrounded by a small area of edema

в комбинации с химиотерапией капецитабином (10 курсов с 09.01.2014 по август 2014 г.), таргетной терапией трастузумабом и введением бисфосфонатов.

При УЗИ от 11.04.2014 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

В апреле 2014 г. возникло подозрение на прогрессирование заболевания в связи с развитием судорожного приступа с потерей сознания.

По данным МРТ головного мозга от 10.04.2014 в правой лобно-теменной области выявлен очаг размерами  $1,5 \times 0,9$  см, окруженный зоной перифокального отека (рис. 5).

Проводилась дегидратационная терапия дексаметазоном, результатом которой стало улучшение состояния пациентки.

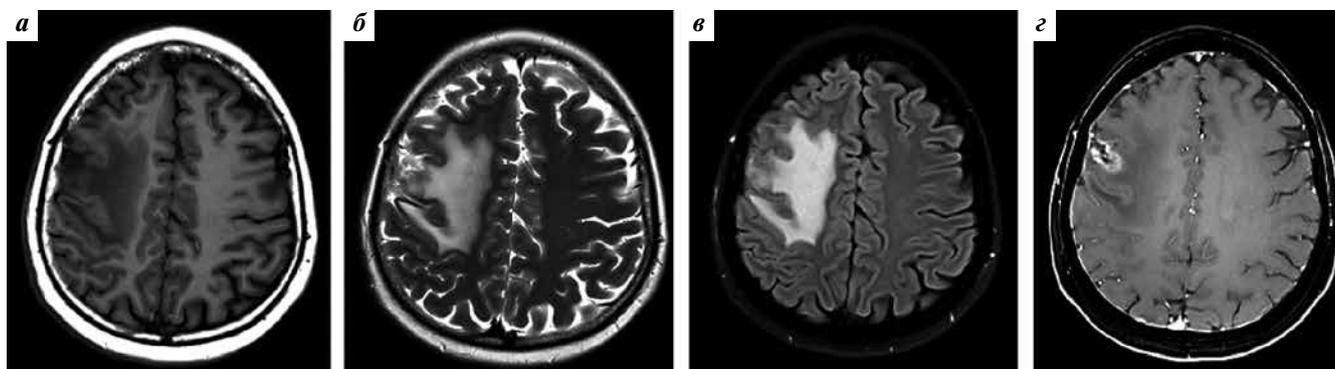
При УЗИ от 11.06.2014 в верхневнутреннем квадранте левой молочной железы визуализирована область пониженной эхогенности размерами  $1,4 \times 0,9$  см, признаки патологических лимфатических узлов в регионарных зонах не выявлены.

По данным МРТ головного мозга от 19.06.2014 в сравнении с данными от 10.04.2014 констатируется увеличение размеров очага в правой лобно-теменной области с  $1,5 \times 0,9$  см до  $2,1 \times 1,0$  см со значительным увеличением зоны перифокального отека. В левой теменной области появились 2 участка кольцевидного накопления контрастного препарата до 0,2 см (рис. 6) — метастазы (?).

При проведении ПЭТ-КТ 09.07.2014 получены данные о наличии в правой лобной области активной опухолевой ткани, которая соответствовала участку накопления контрастного препарата, выявленному при МРТ от 19.06.2014 ( $SUV_{max}$  1,94, на 2-м этапе до 2,2; наиболее интенсивное накопление в верхнем полюсе образования) (рис. 7).

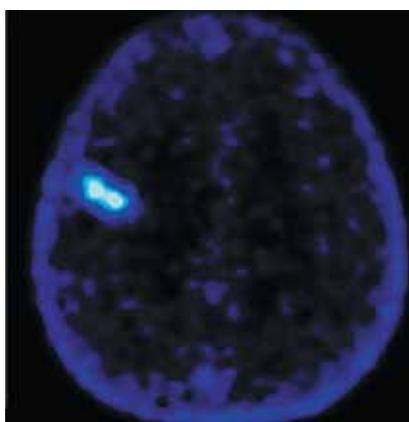
С июля 2014 г. частота судорожных приступов увеличилась.

При МРТ головного мозга от 08.09.2014 отмечено дальнейшее увеличение зоны накопления контрастного препарата до 3 см и зоны перифокального отека (рис. 8).



**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 19.06.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, з). Увеличение очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии, и увеличение выраженности перифокального отека

**Fig. 6.** T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, з) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 19.06.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area continued to grow and edema became more pronounced



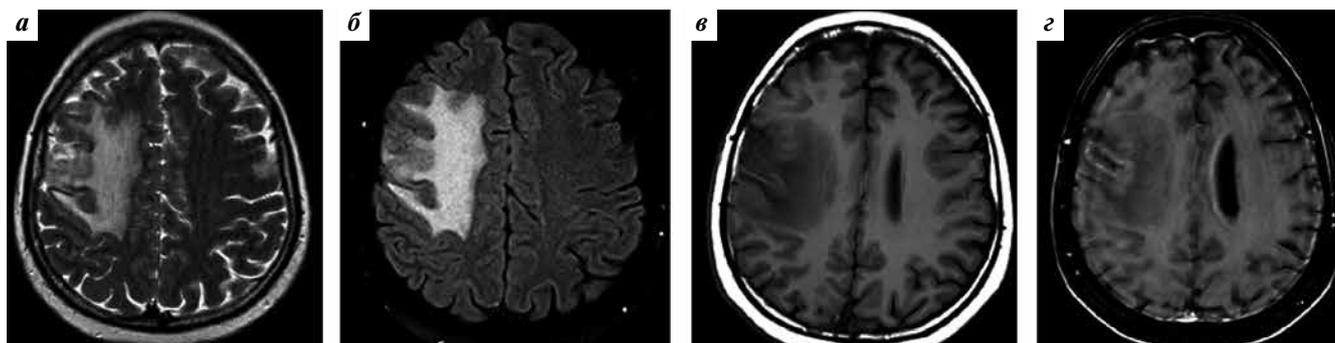
**Рис. 7.** Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с введением  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозина. Участок накопления радиофармпрепарата в правой лобно-теменной области, соответствующий участку накопления контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии

**Fig. 7.**  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography/computed tomography scan. The area of radioccontrast agent accumulation corresponds to the area of contrast accumulation detected by magnetic resonance imaging

По данным маммографии с УЗИ от 16.09.2014 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

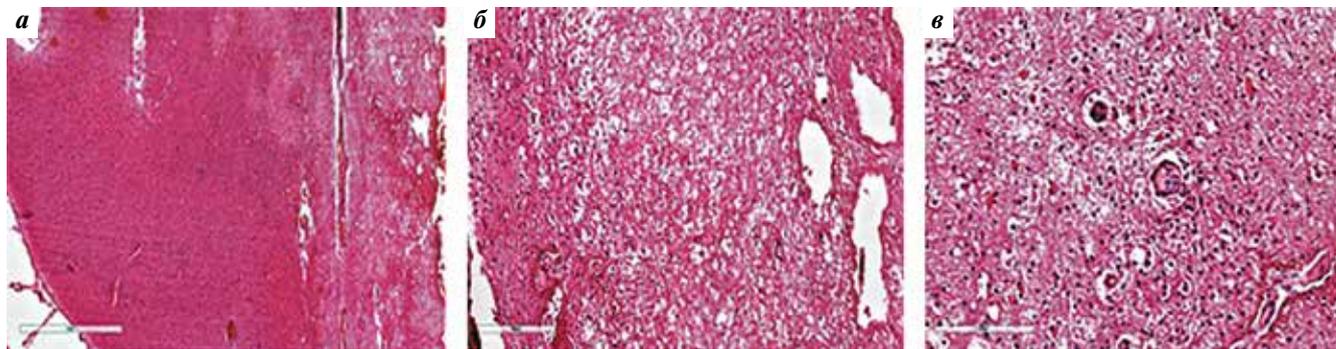
01.10.2014 выполнено удаление очага в правой лобной области головного мозга (интраоперационно между двумя корковыми венами обнаружен измененный участок коры, спаянный с твердой мозговой оболочкой на участке размерами  $1,5 \times 1,5$  см).

Гистологическое заключение: макропрепарат представлен фрагментом ткани пестрого вида размерами  $3,5 \times 2,5 \times 1,0$  см, дряблой консистенции, на разрезе с желтоватым крапом; взят на исследование полностью. Микроскопическое описание: фрагмент полушария головного мозга, частично покрытый мягкой мозговой оболочкой, с очагом фиброза узлового вида, в котором определяются участки вторичной минерализации. В субкортикальных отделах полушария обращают на себя внимание признаки демиелинизации в виде резкого разрежения белого вещества с формированием микропустот, сливающимися



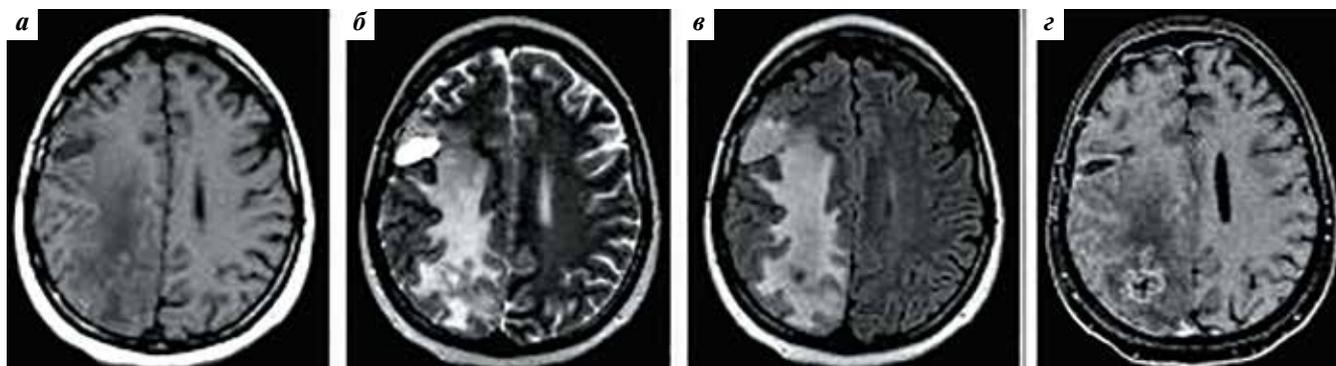
**Рис. 8.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 08.09.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, з). Дальнейшее увеличение очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии, а также увеличение выраженности перифокального отека

**Fig. 8.** T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, з) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 08.09.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area has grown further with increasing edema



**Рис. 9.** Гистологическое исследование удаленной ткани головного мозга пациентки Б. Окраска гематоксилином и эозином: а — фрагмент полушария мозга. Кортикальный слой большого полушария (левая часть снимка) с сохранной гистоархитектоникой, в субкортикальных отделах (правая часть снимка) зона разрежения белого вещества с неравномерным контуром и ослаблением интенсивности окраски, множественными микроскопическими пустотами — постлучевая лейкоэнцефалопатия.  $\times 20$ ; б — субкортикальные отделы полушария мозга. В левой части снимка расположена тонкая прослойка жизнеспособной части белого вещества, центральную и правую части занимают очаги некроза, отделенные от сохранной паренхимы прослойкой шаровидных макрофагальных элементов и астроцитов.  $\times 100$ ; в — на периферии очагов некроза астроглиоз, астроциты с реактивной атипией, дистрофически измененные нейроны и отдельные сосуды микроциркуляторного русла с субтотальной облитерацией просвета — отсроченные проявления постлучевой лейкоэнцефалопатии.  $\times 200$

**Fig. 9.** Histological sections of brain tissue removed during surgery. Hematoxylin and eosin staining: a — fragment of the cerebral hemisphere. Cortical layer of the cerebral hemisphere (left) with intact histoarchitectonics; subcortical layers (right) demonstrate areas of white matter rarefaction with irregular contour, lower intensity of staining, and multiple microscopic voids indicating post-radiation leukoencephalopathy.  $\times 20$ ; б — subcortical layers of the cerebral hemisphere. A thin layer of viable white matter can be seen in the left side of the image; the central and the right parts demonstrate foci of necrosis separated from the intact parenchyma by a layer spherical macrophages and astrocytes.  $\times 100$ ; в — necrosis periphery has astroglial reaction, reactive astrocytes, neurons with dystrophic changes, and rare microcirculatory vessels with subtotal obliteration: delayed effects of post-radiation leukoencephalopathy.  $\times 200$



**Рис. 10.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 27.05.2015 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б), FLAIR (в) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г). Заполненная ликвором послеоперационная полость в правой лобно-теменной области. Образования неоднородной структуры с неровными и нечеткими контурами, окруженные выраженным отеком, в правой теменной доле

**Fig. 10.** T1-weighted (a), T2-weighted (б), FLAIR (в), and contrast-enhanced T1-weighted (г) magnetic resonance images of the brain of patient B. taken on 27.05.2015. Postoperative cavity filled with cerebrospinal fluid is visualized in the right frontoparietal region. Non-heterogeneous formations with irregular and vague contours surrounded by edematous areas can be seen in the right parietal lobe

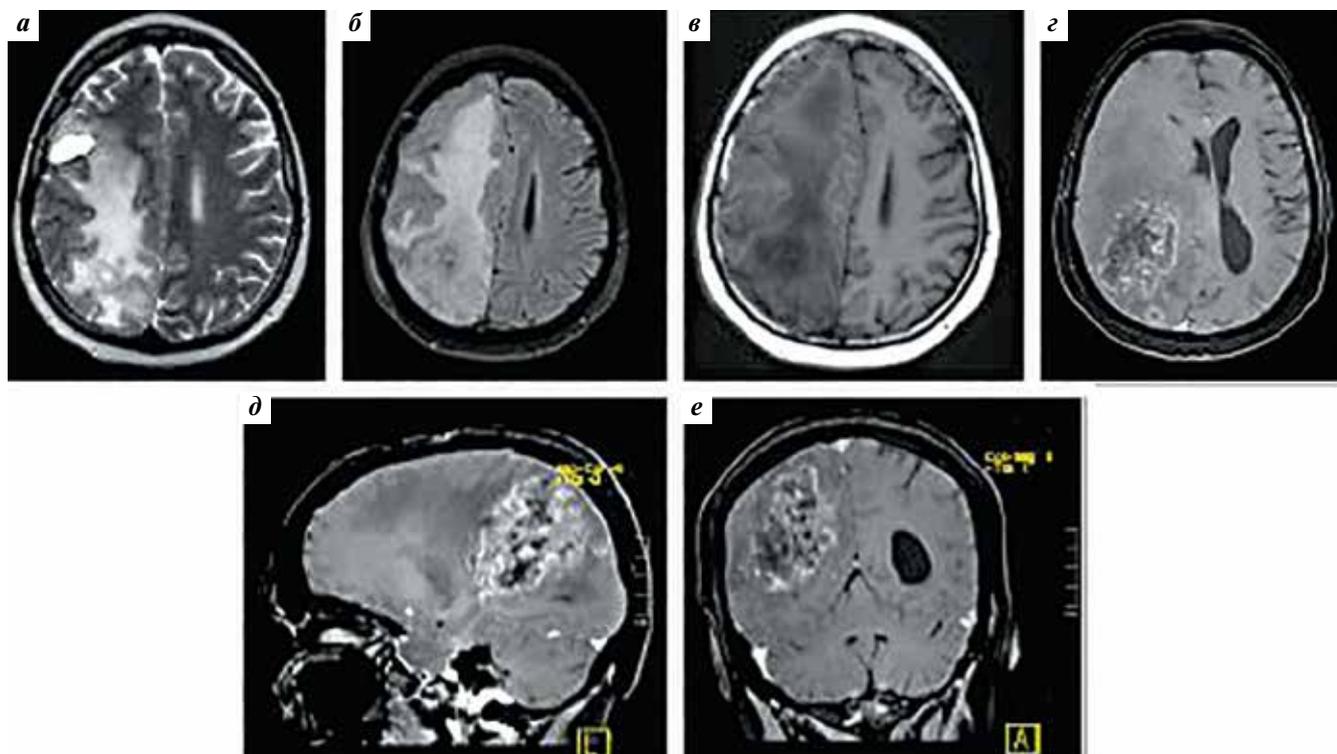
очагами коагуляционного некроза, окруженными широким ободком пенистых клеток, с включением астроцитов с реактивной (радиоиндуцированной) атипией; на отдельных участках встречаются сосуды микроциркуляторного русла с субтотальной облитерацией просвета — отсроченные проявления постлучевой лейкоэнцефалопатии (рис. 9).

В мае 2015 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: по данным МРТ головного мозга от 27.05.2015 в сравнении с данными от 26.01.2015 констатируется уменьшение размеров послеоперационной полости в правой лобно-теменной области с  $3,3 \times 2,9$  до  $2,5 \times 1,0$  см. В правой теменной области визуализировано не менее 3 образований размерами от  $0,6 \times 0,6 \times 0,7$  до  $3,1 \times 2,9 \times 3,6$  см,

тесно прилегающих друг к другу, с выраженной зоной перифокального отека (рис. 10).

При УЗИ от 01.06.2015 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

При МРТ от 31.07.2015 визуализирована послеоперационная полость в правой лобно-теменной области размерами до  $2,5 \times 1,0$  см. В сравнении с данными от 27.05.2015 констатируется дальнейшее увеличение определявшихся ранее образований в правой теменной области, которые стали сливаться в один массивный конгломерат. Зона перифокального отека в правом полушарии также значительно увеличилась (рис. 11).



**Рис. 11.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 31.07.2015 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), FLAIR (б), T1-ВИ (в), T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г–е). Заполненная ликвором послеоперационная полость в правой лобно-теменной области. В правой теменной доле — значительное увеличение определявшихся ранее образований неоднородной структуры с неровными и нечеткими контурами и зоны перифокального отека, что привело к сдавлению правого бокового и третьего желудочков и смещению срединных структур слева

**Fig. 11.** T2-weighted (а), FLAIR (б), T1-weighted (в), and contrast-enhanced T1-weighted (г–е) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 31.07.2015. Postoperative cavity filled with cerebrospinal fluid is visualized in the right frontoparietal region. Significantly increased non-heterogeneous formations with irregular and vague contours with perifocal edema that caused compression of the right lateral and third ventricles and shifted the midline cerebral structures to the left

Ввиду исчерпанности возможностей применения локальных методов лечения принято решение проводить лекарственную терапию бевацизумабом в монорежиме.

По сообщению родственников, пациентка умерла в июне 2016 г. вследствие прогрессирования основного заболевания.

### Заключение

Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность современных подходов к комплексному лечению больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге (полный эффект комплексного лечения с применением различных вариантов системной и лучевой терапии 1-го и 2-го метастазов), что может существенно увеличить продолжительность жизни таких пациенток (в данном клиническом

случае — 57 мес с момента выявления метастатического поражения головного мозга). Однако высокоэффективное комплексное лечение сопряжено с повышенным риском развития осложнений (в данном случае — лучевого некроза, обусловившего появление выраженной неврологической симптоматики).

Обращает на себя внимание факт неверной интерпретации специалистом данных лучевой диагностики, что, впрочем, не повлияло на тактику лечения пациентки (хирургическое вмешательство, при возможности его выполнения, остается основным методом лечения симптоматического лучевого некроза). Именно по этой причине дифференциация лучевого некроза и активной опухолевой ткани является сложным процессом и требует внимательного рассмотрения всех имеющихся данных консилиумом специалистов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):37–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
- Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2018;8(3, спецвып.):100–12. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-07.pdf>. [Naskhletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh. et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors. Malignant tumors: RUSSCO practical recommendations 2018;8(3 Special Issue):100–12. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-07.pdf>. (In Russ.)].
- Sihto H., Lundin J., Lundin M. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):R87. DOI: 10.1186/bcr2944.
- Vilà S., Weber D.C., Moretones C. et al. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol* 2011;6:23. DOI: 10.1186/1748-717X-6-23.
- Einstein D.B. Metastatic cancer to the central nervous system. *Oncology* 2006(7):1621–34.
- Gaspar L.E., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–51. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
- Gaspar L.E., Scott C., Murray K., Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1001–6. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00547-2.
- Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(3):210–25. DOI: 10.1016/j.prro.2011.12.004.
- Москвина Е.А. Капецитабин в комбинированном лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 24 с. [Moskvina E.A. Capecitabine in the combined treatment of brain metastatic lesions in patients with breast cancer. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2015. 24 p. (In Russ.)].
- Hustinx R., Pourdehnad M., Kaschten B., Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005;43(1):35–47.
- Patel U., Patel A., Cobb C. et al. The management of brain necrosis as a result of SRS treatment for intra-cranial tumors. *Transl Cancer Res* 2014;3(4):373–82. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.07.05.
- Langleben D.D., Segall G.M. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41(11):1861–7.
- Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. et al. 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.
- Nedzi L.A., Kooy H., Alexander E. 3<sup>rd</sup> et al. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(3):591–9. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90675-t.
- Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):67–74. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00518-5.
- Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48(9):1468–81. DOI: 10.2967/jnumed.106.037689.
- Herholz K., Langen K.-J., Schiepers C., Moutz J.M. Brain tumors. *Semin Nucl Med* 2012;42(6):356–70. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2012.06.001.
- Stockham A.L., Chao S.T., Suh J.H. Wanted: dead or alive? Distinguishing radiation necrosis from tumor progression after stereotactic radiosurgery. *Appl Rad Oncol* 2012 Oct. Available at: [http://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/ARO\\_10-12\\_StockhamROC.pdf](http://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/ARO_10-12_StockhamROC.pdf).
- Kano H., Kondziolka D., Lobato-Polo J. et al. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2010;66(3):486–91. DOI: 10.1227/01.NEU.0000360391.35749.A5.
- Dequesada I.M., Quisling R.G., Yachnis A., Friedman W.A. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery* 2008;63(5):898–903. DOI: 10.1227/01.NEU.0000333263.31870.31.
- Stockham A.L., Tievsky A.L., Koyfman S.A. et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2012;109(1):149–58. DOI: 10.1007/s11060-012-0881-9.
- Chernov M., Hayashi M., Izawa M. et al. Differentiation of the radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases: Importance of multi-voxel proton MRS. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48(4):228–34. DOI: 10.1055/s-2005-870952.
- Chao S.T., Suh J.H., Raja S. et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing current brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96(3):191–7. DOI: 10.1002/ijc.1016.
- Barajas R.F., Chang J.S., Sneed P.K. et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(2):367–72. DOI: 10.3174/ajnr.A1362.
- Vidiri A., Guerrisi A., Pinzi V. et al. Perfusion computed tomography (PCT) adopting different perfusion metrics: recurrence of brain metastasis or radiation necrosis? *Eur J Radiol* 2012;81(6):1246–52. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.068.
- Matsunaga S., Shuto T., Takase H. et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):47–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.008.
- Zach L., Guez D., Last D. et al. Delayed contrast extravasation MRI: a new paradigm in neuro-oncology. *Neuro-Oncology* 2015;17(3):457–65. DOI: 10.1093/neuonc/nou230.

**Вклад авторов**

А.В. Назаренко, С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования;

Т.Н. Борисова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

С.В. Медведев: консультирование пациента в качестве радиотерапевта, анализ полученных данных;

Е.А. Кобякова: консультирование пациента в качестве рентгенолога, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Э.А. Нечипай: написание текста статьи, подбор иллюстративного материала;

Д.С. Романов: проведение лучевого этапа лечения пациента, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.А. Козлов: консультирование случая в качестве морфолога, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;

Д.В. Сашин: получение данных для анализа;

А.Х. Бекашев: разработка дизайна исследования, выполнение хирургического этапа лечения пациента;

Д.Р. Насхлеташвили: консультирование пациента в качестве химиотерапевта, анализ полученных данных;

Е.А. Москвина: выполнение химиотерапевтического этапа лечения пациента, получение данных для анализа;

Ю.С. Кирпичев: обзор публикаций по теме статьи;

Д.И. Федосеенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev: developing the research design;

T.N. Borisova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

S.V. Medvedev: patient counselling as a radiation therapist, analysis of the obtained data;

E.A. Kobyakova: patient counselling as a radiologist, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Nechipay: article writing, selection of illustrative material;

D.S. Romanov: stage of radiotherapy, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.A. Kozlov: counselling as a morphologist, selection of illustrative material, article writing;

D.V. Sashin: obtaining data for analysis;

A.Kh. Bekyashev: developing the research design, surgery treatment;

D.R. Naskhletashvili: patient counselling as a chemotherapist, analysis of the obtained data;

E.A. Moskvina: stage of chemotherapy, obtaining data for analysis;

Yu.S. Kirpichev: reviewing of publications of the article's theme;

D.I. Fedoseenko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.В. Назаренко/A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0003-1273-2017>

Т.Н. Борисова/T.N. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>

С.В. Медведев/S.V. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0002-6057-1230>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Е.А. Кобякова/E.A. Kobyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8347-1243>

Э.А. Нечипай/E.A. Nechipay: <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>

Д.С. Романов/D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Н.А. Козлов/N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Д.В. Сашин/D.V. Sashin: <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>

Д.Р. Насхлеташвили/D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>

Е.А. Москвина/E.A. Moskvina: <https://orcid.org/0000-0001-5242-9309>

Ю.С. Кирпичев/Yu.S. Kirpichev: <https://orcid.org/0000-0002-9583-5187>

Д.И. Федосеенко/D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 16.08.2019. **Принята к публикации:** 23.09.2019.

**Article submitted:** 16.08.2019. **Accepted for publication:** 23.09.2019.