

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТИВНОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МОДИФИКАЦИИ АНТИАНГИОГЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ БЕВАЦИЗУМАБ**

**Власов С.Г.<sup>1</sup>, Енгибарян М.А.<sup>1</sup>, Сакун П.Г.<sup>1</sup>, Розенко Л.Я.<sup>1</sup>, Вошедский В.И.<sup>1</sup>, Карнаухова Е.А.<sup>1</sup>, Хатюшин В.Е.<sup>1</sup>, Теплякова М.А.<sup>1</sup>, Кузнецова Н.С.<sup>1</sup>, Пандова О.В.<sup>1</sup>, Родионова О.Г.<sup>1</sup>, Рогова Т.С.<sup>1</sup>, Горубнова Е.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com*

Самыми злокачественными первичными глиальными опухолями головного мозга являются анапластические глиомы и глиобластомы. Несмотря на современные методы комплексного лечения, имеется необходимость поиска новых методов лечения для повышения качества и продолжительности жизни. В статье представлен клинический случай лечения пациента с первичной злокачественной глиальной опухолью головного мозга с адаптацией плана лучевой терапии на этапе лечения в модификации бевацизумабом. В результате проведения оценки и сравнения модификации и адаптации плана лучевой терапии на этапах лечения выявлено, что в процессе курса лучевой терапии происходит изменение объема опухоли. В свою очередь, этот факт делает неактуальным изначальный план лечения. Описанный клинический случай иллюстрирует необходимость коррекции плана лучевой терапии на этапах лечения. Адаптация плана лучевой терапии и модификация антиангиогенным препаратом «Бевацизумаб» могут повысить локальный контроль объемов опухолевой и перитуморальной областей опухоли за счет противоотечного эффекта. Это, в свою очередь, может повысить эффективность и переносимость лечения и снизить дозную нагрузку на критические структуры и здоровые ткани головного мозга.

Ключевые слова: злокачественные глиальные опухоли, стереотаксическая лучевая терапия, бевацизумаб.

## **CLINICAL CASE: POTENTIAL OF ADAPTIVE STEREOTACTIC RADIATION THERAPY IN TREATMENT FOR MALIGNANT BRAIN GLIOMAS MODIFIED BY ANTI-ANGIOGENIC AGENT BEVACIZUMAB**

**Vlasov S.G.<sup>1</sup>, Engibaryan M.A.<sup>1</sup>, Sakun P.G.<sup>1</sup>, Rozenko L.Ya.<sup>1</sup>, Voshedskiy V.I.<sup>1</sup>, Rodionova O.G.<sup>1</sup>, Karnaukhova E.A.<sup>1</sup>, Khatyushin V.E.<sup>1</sup>, Teplyakova M.A.<sup>1</sup>, Rogova T.S.<sup>1</sup>, Gorbunova E.A.**

<sup>1</sup>*National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com*

Anaplastic gliomas and glioblastomas are the most malignant primary glial brain tumors. Despite modern methods of combination treatment, new methods of treatment are required to improve the quality and of life and survival. This article presents a clinical case of a patient with a primary malignant glial brain tumor receiving adapted radiation therapy with bevacizumab modification. Evaluation and comparison of modification and adaptation of the radiation therapy plan at the stages of treatment showed changes in the tumor volumes during the course of radiation therapy making the initial treatment plan irrelevant. The described clinical case illustrates the need to correct the radiation therapy plan during the treatment. Adaptation of the radiotherapy plan and modification with the anti-angiogenic agent bevacizumab can improve the control of local volumes of tumor and peritumoral areas due to the anti-edematous effect. This, in turn, can improve the effectiveness and tolerability of treatment and reduce the dose load on critical structures and healthy tissues of the brain.

Keywords: Malignant glial tumors, stereotactic radiotherapy, bevacizumab.

На сегодняшний день наблюдается безусловная тенденция возрастания заболеваемости первичными злокачественными глиальными опухолями головного мозга. Основную группу представляют анапластические глиомы Grade III и глиобластомы Grade IV, которые составляют 15,6% от общего числа первичных опухолей головного мозга и занимают четвертое место по смертности в онкологической заболеваемости [1]. Несмотря на наличие

современных подходов в лечении, прогноз для этих пациентов остается неблагоприятным. Средняя продолжительность жизни составляет примерно 10–12 месяцев [2]. Первичные глиомы головного мозга являются высокоагрессивными новообразованиями, которые характеризуются инфильтрирующим ростом и обладают способностью к быстрому прогрессированию за счет интенсивного клеточного деления и патологического сосудистого ангиогенеза. За счет повышенной клеточной пролиферации, нарушения венозного и ликворного оттока формируется порочный круг, который способствует усилению отека тканей головного мозга и особенно усиливается в период проведения лучевой терапии. Ранний продолженный рост связан с патологическим ангиогенезом и зависит от баланса между про- и антиангиогенными факторами. Возникающая гипоксия в клетке дает сигнал к высвобождению проангиогенных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [3,4]. Антиангиогенные факторы образуют связи со своими рецепторами на мембране эндотелиальных клеток, это приводит к разрушению клеточной стенки сосуда и деградации базальной мембраны эндотелиальных клеток и внеклеточного матрикса. В результате этих процессов образуются новые патологические сосуды. На сегодняшний день для лечения патологического ангиогенеза используются препараты группы моноклональных антител, одним из которых является бевацизумаб.

Расширение доступности использования высокотехнологической объемной визуализации открыло возможность определения и отслеживания целевых и критических структур головного мозга с высоким разрешением до и во время курса лучевой терапии. Усовершенствованные методы доставки дозы посредством нового поколения линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) обеспечивают высокоселективное распределение дозы для заранее определенных структур. Известно, что в процессе проведения лучевой терапии изменяется конфигурация целевых объемов облучения вследствие реакции опухоли и перитуморальной зоны на воздействие ионизирующего излучения. Стандартные подходы лечения не подразумевают адаптацию плана лучевой терапии [5, 6]. В связи с этими особенностями может возникнуть необходимость в корректировке плана лечения на этапах лучевой терапии.

Цель исследования – представить результаты клинического наблюдения за пациентом, которому проводилась адаптивная стереотаксическая лучевая терапия в модификации бевацизумабом с целью повышения локального контроля и снижения суммарной дозой нагрузки на органы риска и здоровые ткани головного мозга за проведенный курс лучевой терапии (Патент РФ на изобретение № 2759405).

### **Клинический случай**

Больная Б. 69 лет поступила в августе 2021 г. в «НМИЦ онкологии» МЗ РФ после того, как по месту жительства из-за головных болей выполнила МРТ головного мозга от 12.07.2021 г. и на нем была выявлена опухоль правой теменной доли головного мозга с перифокальным отеком, накапливающая контраст по периферии. При предоперационном дообследовании при выполнении МРТ головного мозга от 14.07.2021 г. – МР-картина солидно-кистозной узловой опухоли с геморрагическим пропитыванием, структурно соответствует глиобластоме grade IV, правых височной, теменной и затылочной долей, подкорковых ядер; справа сливные зоны опухолевой инфильтрации с распространением на постцентральную извилину область заднего и нижнего рога правого бокового желудочка (с интравентрикулярным ростом), вовлекает ствол мозолистого тела.

Далее пациентке 05.08.2021 г. выполнены костнопластическая краниотомия в затылочной области, удаление глиальной опухоли височно-теменно-затылочной области в пределах видимых здоровых тканей с применением интраоперационной навигации и нейрофизиологического мониторинга. Гистологические препараты отправлены на исследование патологоанатомом. По результатам гистологического заключения: морфологическая картина характерна для глиобластомы, NOS, G4. Рекомендовано выполнение иммуногистохимического исследования. На ИГХ: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток в ткани головного мозга (GFAP+, S100+) соответствуют глиобластоме NOS, G4. Далее рекомендовано выполнить молекулярно-генетическое исследование. Анализ на наличие молекулярно-генетических мутаций в генах IDH1 и IDH2 – мутаций не обнаружено. Анализ на определение метилирования гена MGMT методом пиросеквенирования – не метилирован.

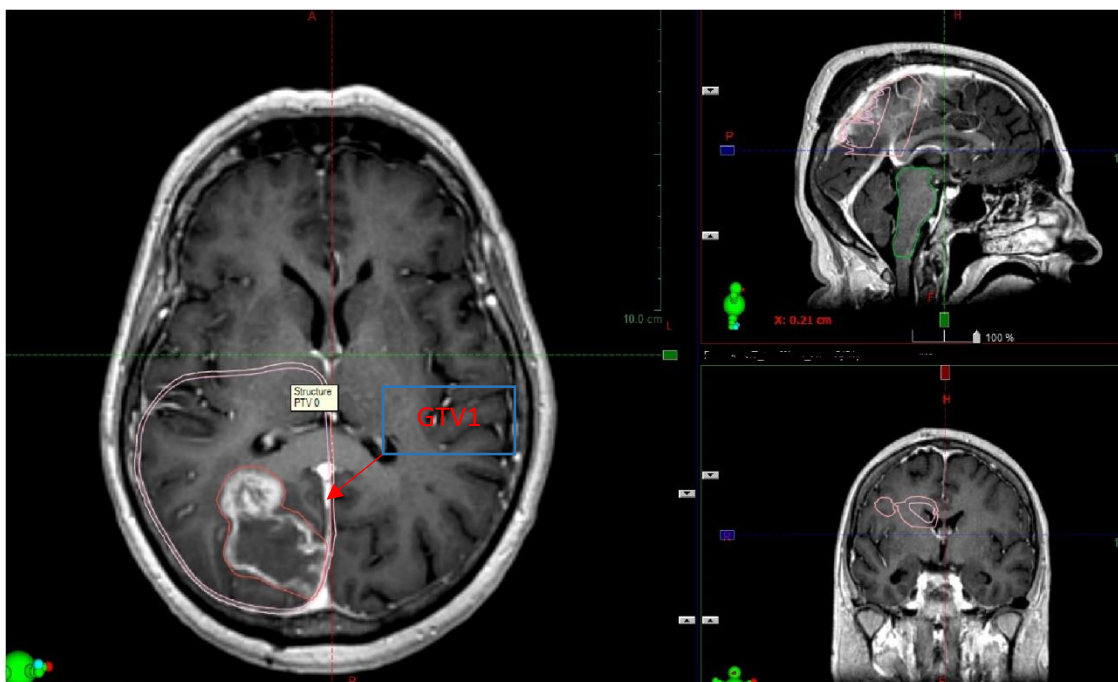
Затем 06.09.2021 г. проведен консилиум в составе нейрохирурга, химиотерапевта, радиотерапевта по определению дальнейшей тактики лечения пациентки. Рекомендовано выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением. На МРТ головного мозга от 31.08.2021 г. – состояние после костнопластической краниотомии в теменно-затылочной области, удаления глиальной опухоли височно-теменно-затылочной области. МР-картина остаточной солидно-кистозной узловой опухоли с геморрагическим пропитыванием с интравентрикулярным ростом. С учетом оставшейся опухолевой ткани и стандартов лечения больной показано проведение адьювантной химиотерапии в модификации бевацизумабом.

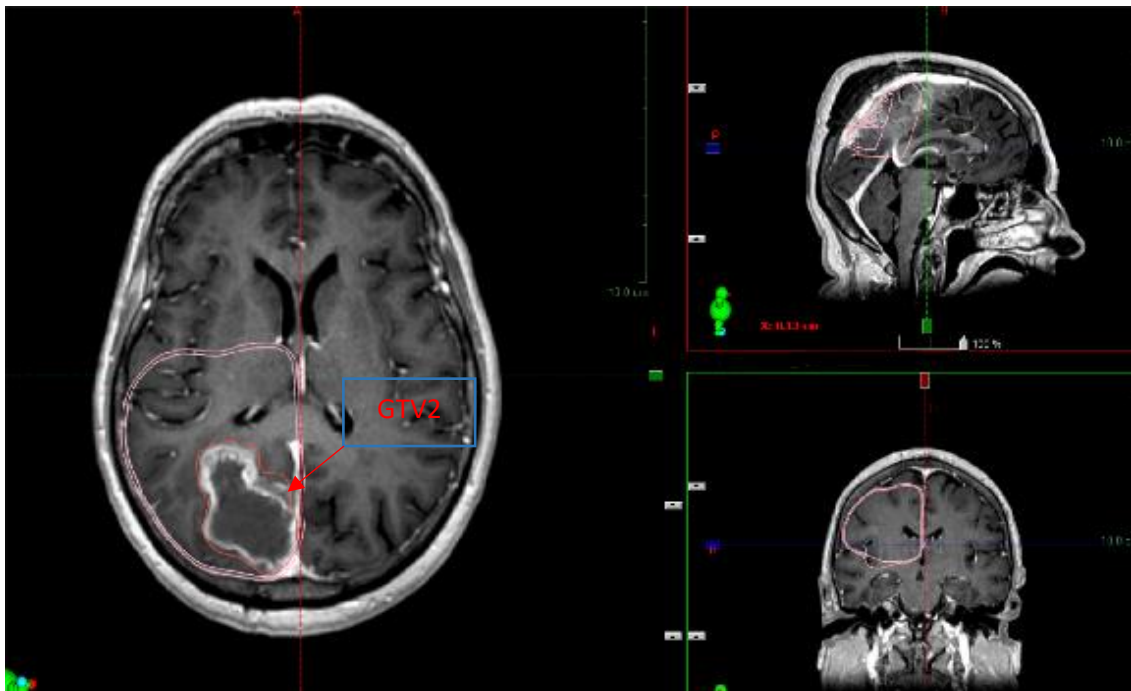
09.09.2021 г. проведена предварительная топометрическая подготовка: изготовлено индивидуальное фиксирующее устройство – трехслойная термопластическая маска для стереотаксической лучевой терапии, установлены рентгенконтрастные метки и определен изоцентр с помощью системы лазерной навигации LAP Laser, выполнена топометрическая

томография на компьютерном томографе Siemens Somatom, эффективная доза за исследование составила 3,7 мЗв. Выполнена обработка предварительной топометрии на станции виртуальной симуляции Singo Via. С помощью программного обеспечения Elements (BrainLab) произведено сегментирование.

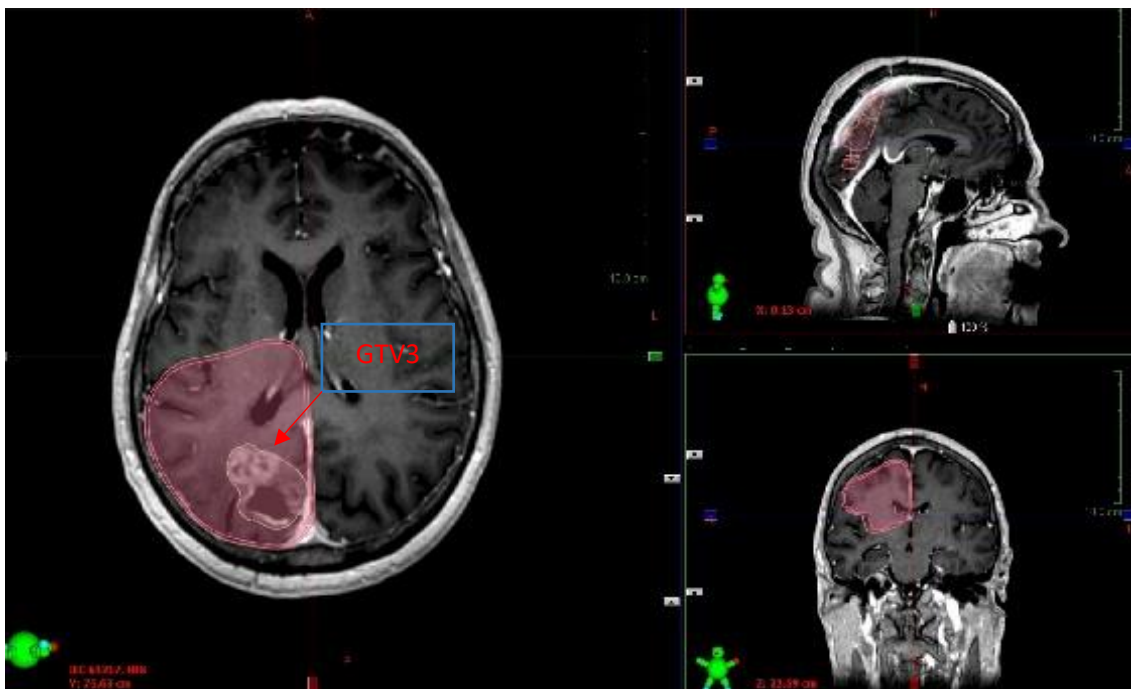
С 13.09.2021 г. по 22.10.2021 г. проведен курс адаптивной стереотаксической лучевой терапии на постоперационную область опухоли головного мозга РОД 2Гр СОД 60 Гр № 30 фракций с модификацией бевацизумабом.

Контур GTV определялись на основании данных МРТ головного мозга с контрастным усилением в трехмерном режиме по данным T1 контрастных и FLAIR режимов. Отступ от GTV для CTV составлял 2 см, от CTV для PTV – 0,1 см. Адаптация плана лечения проводилась на 10-й и 20-й фракции лечения посредством процедуры совмещения полученных мультимодальных изображений и выделения целевых структур облучения. 14.09.2021 г., 28.09.2021 г., 12.10.2021 г. проводилось введение бевацизумаба 400 мг в/в капельно в течение 60 минут в расчете 5 мг/кг (вес 80 кг). МРТ головного мозга выполнялась с в/в к/у в режиме 3D BRAVO 13.09.2021 г., 24.09.2021 г., 08.10.2021 г., 22.10.2021 г. и через 1 месяц после реализации лучевого эффекта 22.11.2021 г.





*Рис. 1. Начальный объем опухоли GTV1 и планируемый объем мишени PTV1; объем опухоли GTV2 на 10-ю фракцию лечения и планируемый объем облучения PTV2*



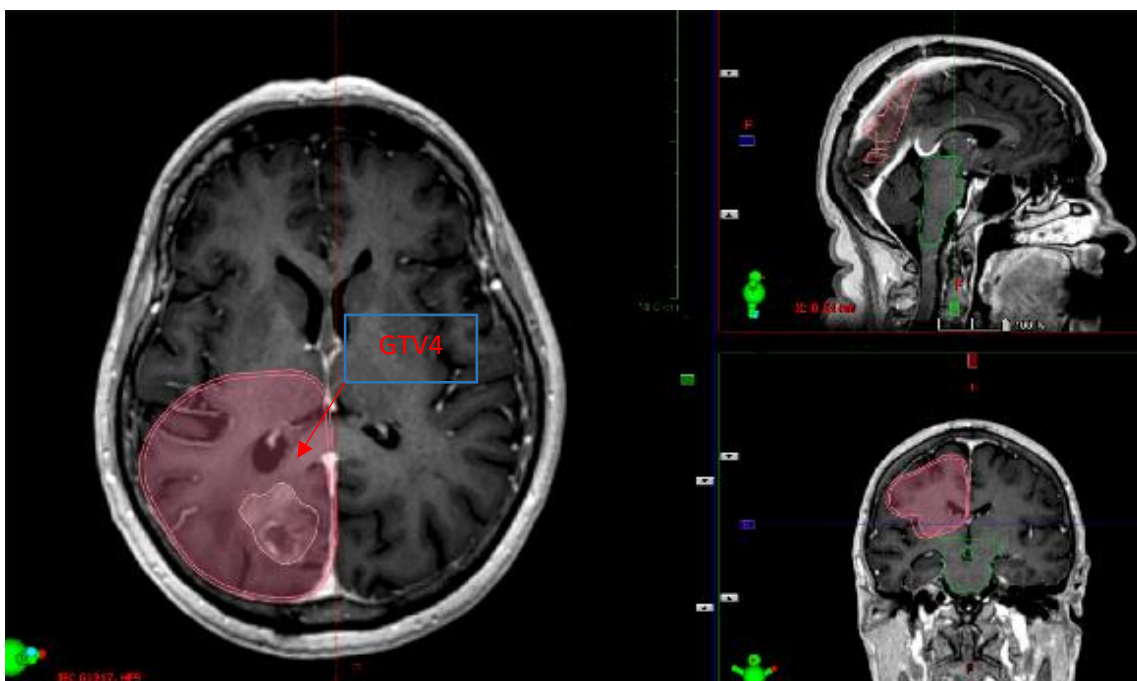


Рис. 2. Объем опухоли на 20-ю фракцию GTV3 и планируемый объем мишени PTV3; объем опухоли GTV4 на 30-ю фракцию лечения

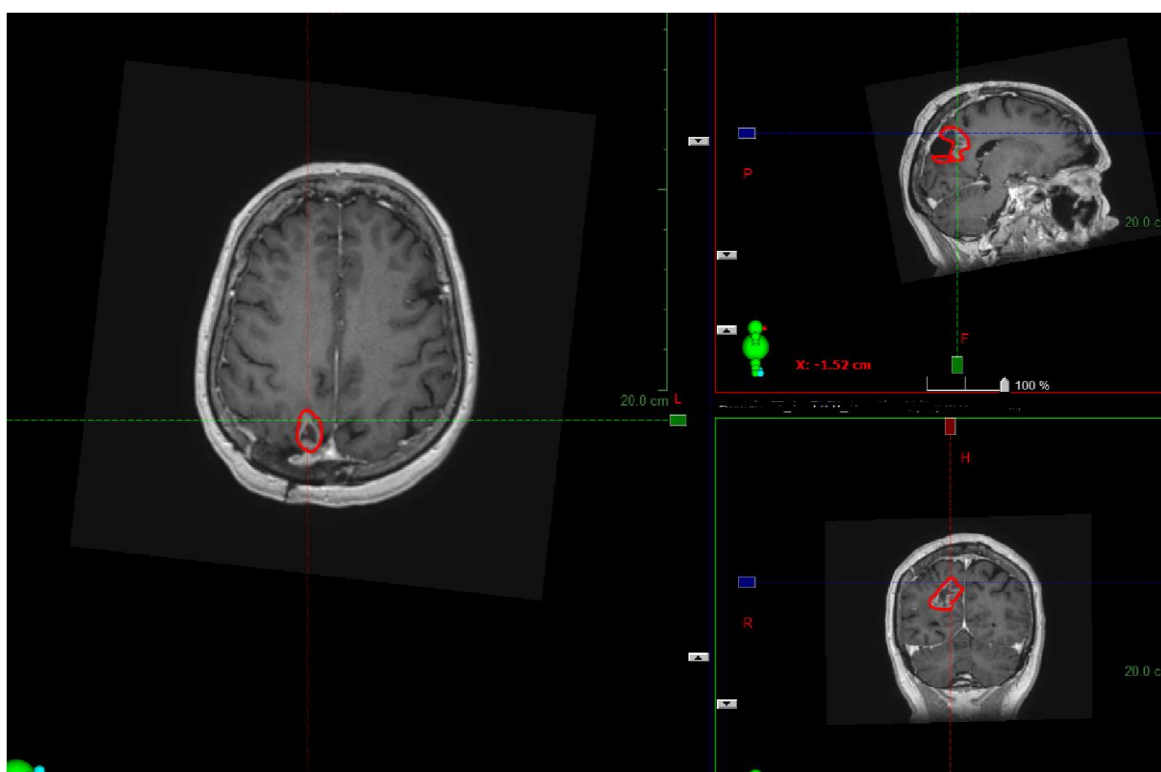


Рис. 3. Объем опухоли GTV4 через 1 месяц после окончания лучевой терапии

Первоначальный объем остаточной опухоли GTV составлял  $37,9 \text{ см}^3$ , объем облучаемой ткани головного мозга CTV составил  $238,2 \text{ см}^3$ . На 10-ю фракцию лучевой терапии при пересмотре объемов облучения остаточной опухоли GTV составлял  $34,5 \text{ см}^3$ , а объем облучаемой ткани головного мозга CTV –  $221,2 \text{ см}^3$  (рис. 1). При проведении

пересмотра плана лечения на 20-ю фракцию лечения объем остаточной опухоли GTV составил 15,1 см<sup>3</sup>, а объем облучаемой ткани головного мозга CTV – 210,2 см<sup>3</sup> (рис. 2). На 30-ю фракцию при проведении МРТ головного мозга объем остаточной опухоли GTV составлял 12,3 см<sup>3</sup> (рис. 3). Далее при проведении МРТ головного мозга с в/в к/у в режиме 3D BRAVO объем остаточной ткани составил 8,6 см<sup>3</sup>.

Больная находится под динамическим наблюдением. Проводятся курсы противоопухолевой лекарственной терапии по месту жительства по схеме темозоломид 150–200 мг/м<sup>2</sup> внутрь каждые 28 дней (5/23). Данных за прогрессирование заболевания на данный момент не выявлено.

### **Выводы**

Применение адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга на фоне модификации ангиогенным препаратом «Бевацизумаб» может способствовать повышению локального контроля опухоли, снижению потребности в применении глюкокортикостероидов, улучшению когнитивных функций, повышению эффективности и переносимости адъювантной лучевой терапии благодаря снижению нагрузки на здоровые ткани головного мозга и органы риска.

### **Список литературы**

1. Thibouw D, Truc G, Bertaut A, Chevalier C, Aubignac L, Mirjolet C. Clinical and dosimetric study of radiotherapy for glioblastoma: three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy. *J Neurooncol*. DOI: 10.1007/s11060-017-2735-y. Epub 2018 Jan 27. PMID: 29374810. 2018 Apr;137(2): P. 429-438.
2. Mehta S, Gajjar SR, Padgett KR, Asher D, Stoyanova R, Ford JC, Mellon EA. Daily Tracking of Glioblastoma Resection Cavity, Cerebral Edema, and Tumor Volume with MRI-Guided Radiation Therapy. *Cureus*.10(3):e2346. DOI: 10.7759/cureus.2346. PMID: 29796358; PMCID: PMC5959724. 2018 Mar P. 19.
3. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, Jackson DG, Nishikawa S et al VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*. 2001. 7(2): P. 186–191. DOI: 10.1038/84635.
4. Pepper MS, Vassalli JD, Orci L, Montesano R Biphasic effect of transforming growth factor-beta 1 on in vitro angiogenesis. *Exp Cell Res*. 1993. 204(2). P. 356–363. DOI: 10.1006/excr.1993.1043. P. 356–363.
5. S.G. Vlasov, M.A. Yengibaryan, A.I. Shikhlyarova, P.G. Sakun, V.I. Voshedsky, O.G. Rodionova, E.A. Karnaukhova, A.A. Solntseva, V.E. Khatyushin, O.V. Pandova,

N.S. Kuznetsova, S.N. Kabanov, M.A. Teplyakova. Development of adaptive stereotactic radiotherapy method in treatment of primary malignant glial tumors in the brain. *Cardiometry*; Issue 22; P. 69-76. DOI: [10.18137/cardiometry.2022.22.6976](https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.22.6976);