

К.Е.Медведева, И.А.Гулидов, Д.В.Гоголин

## ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ И РИСКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Медведева Кира Евгеньевна: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

### РЕФЕРАТ

Глиомы высокой степени злокачественности являются наиболее распространенным типом первичных опухолей головного мозга у взрослых. Отличительной особенностью злокачественных глиом является их высокая агрессивность, устойчивость к различным видам лечения и высокая частота рецидивирования. В зависимости от степени злокачественности, рецидив может наступить через месяцы или годы, однако он неизбежен практически для всех пациентов с данным видом опухолей. Несмотря на совершенствование методов лечения рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга, данная проблема остается актуальной: повторное хирургическое лечение сопряжено с риском развития тяжелого неврологического дефицита, предшествующая химиотерапия часто приводит к тяжелой гематологической токсичности. Таким образом, в настоящее время повторное облучение рассматривается как эффективная опция лечения рецидивов опухоли.

В представленном обзоре научной литературы рассмотрены различные аспекты повторного облучения глиом высокой степени злокачественности, приводятся данные об особенностях диагностики и результатах лечения пациентов, а также частоте осложнений.

**Ключевые слова:** высокозлокачественные глиомы головного мозга, рецидивы, протонная терапия, повторное облучение

**Для цитирования:** Медведева К.Е., Гулидов И.А., Гоголин Д.В. Повторное облучение высокозлокачественных глиом головного мозга: возможности и риски. Обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 62–67. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-77-82

## Reirradiation of High-Grade Brain Gliomas: Availability and Risks. Literature Review

К.Е.Медведева, И.А.Гулидов, Д.В.Гоголин

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

Contact person: Medvedeva Kira Evgenievna: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

### ABSTRACT

High-grade gliomas are the most common type of primary brain tumor in adults. A distinctive feature of malignant gliomas is their high aggressiveness, resistance to various types of treatment, and high recurrence rate. Depending on the grade of malignancy, a relapse can occur in months or years, however, it is inevitable for almost all patients with this type of tumor. Despite the improvement of treatment methods, the problem of recurrence of malignant brain gliomas remains relevant: reoperation is associated with the risk of developing severe neurological deficits, and previous chemotherapy often leads to severe hematological toxicity. Thus, re-irradiation is seen as an effective treatment option for tumor recurrence.

This review of the scientific literature examines various aspects of re-irradiation of high-grade gliomas, provides data on the features of diagnosis and treatment results in patients, as well as the frequency of complications.

**Keywords:** high-grade brain gliomas, recurrence, proton therapy, reirradiation

**For citation:** Medvedeva KE, Gulidov IA, Gogolin DV. Reirradiation of High-Grade Brain Gliomas: Availability and Risks. Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):77-82. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-77-82

### Введение

Злокачественные глиомы являются наиболее распространенным типом первичных опухолей головного мозга. Они составляют около 2 % всех злокачественных заболеваний, средний возраст заболевших 53,5 года, однако встречается нередко и у пациентов более молодого возраста. Заболеваемость нейроэпителиальными опухолями головного мозга, то есть глиомами, составляет 6,61 случаев на 100 тыс. населения. Из них 3,9 - глиобластома, анапластические астроцитомы встречаются у 0,55 человек на 100 тыс. [1].

Отличительной особенностью злокачественных глиом является их высокая агрессивность, способность прогрессировать с повышением уровня злокачественности и инфильтративный рост по проводящим путям головного мозга. С повышением степени злокачественности увеличивается частота рецидивирования [2].

Стандартом лечения злокачественных глиом является мультидисциплинарный подход, включающий обязательное проведение лучевой терапии. Хирургическое лечение проводится с циторедуктивной целью, а также для получения опухолевых тканей с последующим их патоморфологическим анализом. Вследствие инфильтративного роста провести радикальное удаление опухоли, исключая рецидив, не представляется возможным, поэтому на втором этапе проводится химиолучевая терапия с применением препарата первой линии – темозоломидом и последующим его адъювантным применением. В случае, если опухоль расположена в функционально значимой зоне, проводится стереотаксическая биопсия с последующим радикальным химиолучевым лечением. Терапевтические возможности для лечения злокачественных глиом головного мозга расширяются по мере внедрения в клиническую практику новых препаратов [3, 4].

Для большинства пациентов прогноз при выявлении рецидива опухоли неблагоприятен. Это обусловлено, в первую очередь, проявлением устойчивости опухоли к реализованным методам лечения, истощением резервов организма, посттерапевтическими изменениями в тканях головного мозга и организме пациента. [5]

В случае выявления рецидива потенциально возможны три пути: проведение повторного хирургического лечения или смена линии химиотерапии. Если операция невозможна ввиду риска развития тяжелого неврологического дефицита, а возможности лекарственного лечения исчерпаны за счет отсутствия клинического ответа либо развития гематологической токсичности, возможности для лечения пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга (ВЗГГМ) резко ограничиваются.

Помимо эффективности терапии в отношении рецидивной опухоли для пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга важно также сохранение приемлемого качества жизни, что, прежде всего, связано со снижением нейротоксичности проводимого лечения.

В этой связи представляет интерес возможность повторного облучения, однако, еще несколько лет назад подобная опция рассматривалась с осторожностью.

### Визуализация опухоли и определение объемов облучения

Следует отметить, что диагностика рецидивной опухоли и визуализация облучаемого объема имеет важное прогностическое значение.

Точность дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и лучевого некроза определяет всю дальнейшую лечебную тактику. Магнитно-резонансная томография обладает низкой специфичностью в отношении определения постлучевых изменений и требует дополнительных методов диагностики, позволяющих с большей точностью верифицировать характер имеющихся изменений.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с использованием препаратов класса аминокислот является необходимым методом уточняющей диагностики при обследовании пациентов с подозрением на рецидивы ВЗГГМ [6].

Определение объемов мишени — один из наиболее важных этапов при планировании повторного облучения ВЗГГМ. В большинстве исследований объем опухоли (GTV) определяется как область накопления контраста при магнитно-резонансной томографии в режиме T<sub>1</sub>-взвешенных изображений. Гораздо меньшее число исследований включает в себя иные методы диагностики: МР-спектроскопию, ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метионином, <sup>18</sup>F-дигидроксифенилаланином (ДОРА) или <sup>18</sup>F-альфа-метил-тирозином [6–10]

Достаточно часто при планировании повторного облучения клинический объем мишени (CTV) соответствует GTV, но в ряде исследований в объем CTV также входит зона перифокального отека, определяемая при МРТ в режиме FLAIR [11–13]

Ogura et al отмечают, что показатели локального контроля и показатели общей выживаемости были выше в группе, где при планировании делался отступ CTV от 3 до 10 мм от объема GTV [12].

Несмотря на необходимость максимального щажения окружающих тканей при повторном облучении следует учитывать способность ВЗГГМ к инфильтративному росту. Таким образом, видимая на T<sub>1</sub>-взвешенных МРТ-изображениях опухоль не всегда соответствует ее биологическому объему.

Метаболическая визуализация опухолевой ткани позволяет избежать необходимости в дополнительных отступах и сделать лечение более прецизионным. Наиболее часто рецидивы ВЗГГМ возникают в области поля облучения или по его краю.

Мета-анализ, проведенный на основании 29 научных публикаций, суммирующих результаты 899 ПЭТ-исследований, подтверждает диагностическую эффективность <sup>11</sup>C-метионина в идентификации рецидива глиом у пациентов, диагноз которых был подтвержден на основании традиционных методов визуализации, а именно КТ и МРТ. Результаты количественного анализа показали, что ПЭТ с использованием <sup>11</sup>C-метионина имела высокий уровень диагностической точности, независимо от степени глиомы, дизайна исследования или эталонного стандарта. Это исследование было сосредоточено в основном на эффективности ПЭТ с <sup>11</sup>C-метионином в дифференциации рецидива глиомы от некроза или псевдопрогрессии [14].

Kawai N et al сообщили, что внутримозговые кровоизлияния и инфаркты головного мозга продемонстрировали накопление <sup>11</sup>C-метионина от низкого до умеренного, тогда как опухолевые ткани показали высокое поглощение радиофармпрепарата [15].

Существенную диагностическую сложность представляет дифференциальная диагностика радиационного некроза и прогрессирования. Данные МРТ с контрастным усилением часто демонстрируют спорный результат, не позволяющий на его основании утвердить дальнейшую тактику лечения. При оценке результатов ПЭТ/КТ с метионином, как правило, используется соотношение поглощения между здоровой тканью мозга и опухолью - tumor to brain ratio (T/V или T/N), рассчитанное как максимальное стандартизированное значение поглощения (SUV<sub>max</sub>) поражения, деленное на среднее SUV (SUV<sub>mean</sub>) неизменной коры лобных долей головного мозга [16].

Значительные различия между рецидивирующей опухолью головного мозга и радиационным некрозом находят отображение в различных параметрах ПЭТ. Отношение T/N имеет значительно более высокие значения для рецидивирующей опухоли головного мозга ( $p = 0,029$ ), чем для радиационного некроза (медианное отношение T / N [межквартильный диапазон]: радиационный некроз – 2,15 [1,85–2,74]; рецидив опухоли головного мозга – 2,76 [2,35–3,56] ) [17].

И хотя ПЭТ с метионином получила широкое распространение для диагностики рецидивных ВЗГГМ, ПЭТ с применением <sup>18</sup>F-фторэтилтирозина демонстрировала большую диагностическую точность в группе пациентов, которым проводилось лучевое лечение [18].

ПЭТ/КТ с применением <sup>18</sup>F-фторэтилтирозина повышает точность определения GTV. Проспективное исследование M.Narat et al на 34 пациентах с рецидивными ВЗГГМ показало, что при измерении GTV через 10 и через 60 минут после введения <sup>18</sup>F-ФЭТ более раннее исследование показывает больший объем зоны накопления. При этом объем мишени, определяемый по ПЭТ/КТ превышает объем, определяемый только при МРТ [19].

В исследовании Moller et al проведен I этап клинических испытаний повторного облучения ВЗГГМ с использованием МРТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ для определения мишени и последующего динамического наблюдения. Изображения были получены в начале исследования, во время лучевой терапии и через 4 нед. после лечения и сравнивались путем измерения метаболически активного биологического объема опухоли (BTV) и максимальной активности (T<sub>max</sub>/V). Оконтурирование основного объема

опухоли осуществлялось по показателю tumor to brain ratio 1,6, хотя в диагностике используется показатель 2,0. Это связано с необходимостью учитывать инфильтративный рост опухоли [20].

Все пациенты исследуемой группы получили повторное лечение на линейном ускорителе в дозе от 35 до 42 Гр в традиционном режиме фракционирования. Медиана общей выживаемости по итогам исследования составила 7 мес., выживаемость без прогрессирования – 2,8 мес.

Таким образом, использование ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозинном позволяет не только верифицировать рецидив и определить зону развития радионекроза от предшествующего лечения, но и корректировать объем GTV с учетом метаболической активности опухоли.

### Возможности повторного облучения

В основе проблематики повторного облучения лежит относительная радиорезистентность глиом высокой степени злокачественности. В связи с этим для достижения клинического эффекта в случае рецидива требуется подведение дозы, максимально близкой к радикальной. Это, в свою очередь, поднимает вопрос о безопасности и переносимости повторного облучения.

Биология радиационных повреждений в головном мозге аналогична биологии спинного мозга, соответствует поздно реагирующим тканям и характеризуется длительным латентным периодом. Самые ранние признаки повреждения проявляются в виде сегментарной демиелинизации и расширения узлов, которые можно наблюдать через 2 нед. после облучения. Ремиелинизацию можно наблюдать лишь через 2 месяца. После латентного периода 4–6 мес. могут наблюдаться участки некроза белого вещества в результате критической депопуляции олигодендроцитов и повреждения сосудов. Вероятность возникновения некроза и срок латентного периода определяется суммарной дозой облучения [21, 22].

По данным Lawtence Y.R. et al, некроз развивается через 1–2 года после лучевой терапии, и его частота зависит от сочетания лучевой терапии с химиотерапией, от величины разовых и суммарных доз, объемов облучения. В частности, при фракционированном локальном облучении мозга и величине фракции не более 2,5 Гр и биологически эффективной дозе менее 120 Гр вероятность радионекроза составляет только 5 %. При облучении двумя стандартными фракциями в день вероятность некроза возрастает примерно в два раза. Оценка влияния более высоких доз в данном исследовании связана с изучением дробного фракционирования [23].

Нормализованная суммарная доза (NTD кумулятивная), которая может быть доставлена, зависит от объема повторного облучения и метода лучевой терапии. Подробный отчет о клинических данных, доступных для повторного облучения головного мозга, был представлен Mauger и Sminia в 2008 г. Накопленная нормализованная суммарная доза, превышающая 100 Гр для обычного фракционирования коррелировала с радиоиндуцированным некрозом белого вещества головного мозга. Меньшие объемы и более конформные методы, такие как фракционированная стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и однофракционная стереотаксическая радиохирургия (СРХ) на основе использования линейного ускорителя электронов, обеспечивают безопасную доставку более высоких NTD кумулятивных доз (90–133,9 Гр для фракционированной СРТ и 111,6–137,2 Гр для СРХ). Однако авторы не обнаружили корреляции между длительностью курсов лучевой терапии и частотой осложнений. [22]

Ранее повторное облучение использовалось редко в связи с высоким риском развития осложнений. Повторная лучевая терапия ВЗГТМ с использованием традиционного варианта фракционирования позволяла получить паллиативный эффект, но, при доведении суммарных доз до уровня радикальных, приводила к тяжелым осложнениям [24].

Navaglia et al, провели анализ безопасности и эффективности повторного облучения 300 пациентов, 23 из которых получали протонную терапию. Повторное облучение проводилось с медианой срока в 16 мес. с момента первичного лучевого лечения. Общие дозы варьировались от 9 до 52,5 Гр (1–25 фракций), при этом основное внимание уделялось средней биологической эффективной дозе, доказано ее влияние на общую выживаемость пациентов с ВЗГТМ при различных методах лучевого лечения. Согласно подсчетам авторов, биологически эффективная доза более 43 Гр способна существенно улучшить прогноз. При такой дозе достигнута медиана выживаемости в 9,7 месяца, одно- и двухлетняя выживаемость составила 41 % и 17,7 % соответственно [25].

За счет возможности подведения высоких доз облучения при минимальном вовлечении неповрежденной ткани головного мозга в повторном облучении ВЗГТМ с начала 90-х годов XX века также рассматривается стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Ввиду особенностей радиохирургического лечения в данных исследованиях, как правило, облучаются опухоли объемом от 2,5 до 28 см<sup>3</sup>.

Combs S.E. et al применили СРХ у 32 больных с рецидивом глиомы. Средний объем мишени составлял порядка 10 см<sup>3</sup>, радиохирургическая доза составила 15 Гр. Данный метод позволил достичь медианы выживаемости в 10 мес. Авторами отмечено, что риск осложнений возрастает при использовании больших объемов и более высоких доз облучения [26].

Возрастание уровня токсичности отмечено Cho et al при превышении разовой дозы в 15 Гр (EQD<sub>2</sub><65 Gy) для опухолей, превышающих 12,5 см<sup>3</sup> в объеме. В таком случае риск развития радионекроза составляет 3,5 %, однако возрастает при дальнейшем увеличении объема [27].

Изначальная радиорезистентность злокачественных глиом привела к попыткам использования нетрадиционного фракционирования дозы. К таким методам относится проведение фракционированной стереотаксической радиотерапии (СРТ), которое направлено на минимизацию повреждения нормальных тканей путем дробления дозы, что наиболее полезно для пациентов с большими поражениями или поражениями, прилегающими к критическим структурам. Кроме того, уровень тяжелой токсичности был относительно низким по сравнению с другими альтернативами повторного облучения, которые также обсуждаются в этом обзоре.

Выбор режима гиподифракционирования в исследованиях крайне вариативен, разовая очаговая доза составляет от 3 до 7 Гр за 5–10 фракций, при этом эквивалентная доза составляет от 37,5 до 78,5 Гр [12, 28].

Однако, увеличение объема мишени и дозы ожидаемо приводит к повышению уровня токсичности.

В исследовании Moller et al сравнивается эффективность повторного облучения с использованием различных режимов фракционирования: в исследование включен 31 пациент с рецидивом ВЗГТМ. Назначение дозы для четырех последовательных групп составило (1) 35 Гр за 10 фракций, (2) 42 Гр за 10 фракций, (3) 29,5 Гр за 5 фракций. и (4) 35 Гр за 10 фракций на большие объемы опухолей (100–300 см<sup>3</sup>) соответственно. Медиана общей выживаемости

мости среди пациентов с рецидивами ВЗГГМ в этом исследовании составила 7 месяцев. При этом отмечено проявление радионекроза у 3 пациентов исследуемой группы [29].

Группе из 118 пациентов с рецидивами глиом большого объема (в среднем 202 см<sup>3</sup>) проводилось облучение с использованием технологии IMRT при стандартном режиме фракционирования до суммарной дозы от 30 до 54 Гр. При этом большинству пациентов проводилась одновременная химиотерапия темозоломидом либо бевацизумабом. Было доказано, что повторное облучение является безопасным и хорошо переносимым методом лечения. Медиана общей выживаемости составила 14,0, 11,5 и 6,7 мес для пациентов с глиомами 2, 3 и 4-ой степени соответственно. В исследуемой группе отмечено 4 случая радионекроза. [30]

Baehr et al провели ретроспективное исследование на группе из 46 пациентов с рецидивными ВЗГГМ. При относительно низкой дозе повторного облучения 36–39,6 Гр в стандартном режиме фракционирования была достигнута медиана выживаемости в 9,5 мес и медиана выживаемости без прогрессирования в 3,4 мес. Средний период между курсами лучевой терапии составили 10 мес, при этом авторы отмечают, что выживаемость среди пациентов, которым повторное облучение проводилось через 12 мес и более была выше (16 мес и 7 мес соответственно). В этом исследовании обращается внимание на эпидемиологические и генетические предикторы лучшей выживаемости пациентов. Так, метилирование MGMT является благоприятным фактором прогноза для повторного облучения пациентов с ВЗГГМ - носителей мутации отличает более длительный безрецидивный период и лучший метаболический и клинический ответ опухоли на повторное облучение [31].

Таким образом, можно сделать вывод, что повторное облучение ВЗГГМ повышает выживаемость пациентов и может быть безопасным при достаточно высоком уровне конформности. Однако однозначного мнения на счет возможности безопасной эскалации дозы получено не было.

Carlo Furlan et al в 2018 г. провели исследование на базе академических и неакадемических больниц, частных центров и центров адронной терапии в Италии, в которое входил опрос радиотерапевтов о том, как часто они проводят повторное облучение при рецидивной глиоме. Было отмечено, что 59 % респондентов лечили менее 5 случаев в год. При этом предпочтение отдавалось стереотаксической радиотерапии в средней суммарной дозой 41,6 Гр [32].

В связи с особенностями пространственного распределения частиц протонная терапия вызывает интерес исследователей в отношении повторного облучения ВЗГГМ.

Высокая конформность протонной терапии позволяет достичь значительного снижения дозы на органы риска, сохраняя возможность подведения клинически значимых доз на опухоль. Повторное облучение с использованием протонной терапии, следовательно, может привести к снижению токсичности и осложнений, потенциально позволяя пациентам поддерживать качество жизни или функциональное состояние при получении потенциально радикальной терапии [34].

Протонная терапия имеет ряд преимуществ перед фотонной. При сравнении развития токсических реакций при облучении пациентов с использованием фотонов в режиме IMRT и протонной терапии при сопоставимом риске осложнений протонная терапия имеет существенный выигрыш при облучении мишени в близости крити-

ческих структур и позволяет снизить эквивалентную однородную дозу на нормальные ткани на 10–20 Гр в сравнении с фотонным излучением. [35]

Хотя использование протонной терапии в лечении рецидивов может быть более безопасной опцией, клинических данных о её безопасности и эффективности не так много [33].

Mizumoto et al, в 2013 г. предприняли осторожную попытку использования протонной терапии для повторного облучения у разнородной группы пациентов, среди которых было 5 пациентов с ВЗГГМ. Суммарная эквивалентная доза для этих больных составляла от 30 до 60 изоГр (медиана 42,3 изоГр), подводимых в стандартном режиме фракционирования. Была достигнута медиана выживаемости в 11 месяцев для пациентов с ВЗГГМ. Несмотря на небольшую суммарную дозу, в группе выявлено 2 случая радионекроза [36].

Desai et al проводили повторное облучение группе из 18 взрослых пациентов, 13 из которых были с ВЗГГМ. В этом исследовании также участвовали пациенты с рецидивами большого объема – средний объем 232,5 см<sup>3</sup>, облученных в суммарной дозе 50,4 Гр. Медиана общей выживаемости составляла 9,4 мес в целом, 7,4 мес среди пациентов, имевших устойчивость к бевацизумабу, и 12,4 мес среди пациентов, опухоль которых проявила чувствительность к бевацизумабу. Зафиксировано 2 случая развития лучевого некроза [37].

В работе O Galle et al рассматривается результат повторного облучения 20 пациентов с использованием активного сканирующего пучка протонов. Следует отметить, это исследование также включает пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Из них 13 представлено глиобластомой, 4 – анапластической астроцитомой и 3 – глиомы Grade II. Суммарные дозы составили от 30 до 59,4 Гр. Во всех случаях использовался стандартный режим фракционирования. Средний объем РТВ составил от 80 до 134,6 см<sup>3</sup>, медиана выживаемости для пациентов с ВЗГГМ составила от 8,2 до 10,2 мес. При этом был достигнут приемлемый уровень поздней лучевой токсичности: признаки радионекроза были зафиксированы лишь у 2 пациентов [38].

В исследовании, проведенном Saeed et al, произведена оценка повторного облучения на группе из 45 пациентов. Повторное облучение с использованием активного сканирующего пучка протонов проводилось в СОД 25–60 Гр за 16–30 фракций. Медиана выживаемости для пациентов с рецидивами ВЗГГМ составила 14,2 мес, при этом случаев развития радионекроза зафиксировано не было [39].

В исследовании, проведенном на базе МРНЦ им.А.Ф.Цыба и опубликованном в 2019 г, проведен анализ повторного облучения пациентов с рецидивами ВЗГГМ. В группу исследования включены 26 пациентов, которым проводилось повторное облучение рецидивных глиом на комплексе протонной терапии «Прометеус» в разовой очаговой дозе 2 изоГр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 50–56 изоГр. Протонная терапия проводилась с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и применением индивидуальных фиксирующих устройств. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метгионином и МРТ, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной регистрации обоих исследований. Сроки наблюдения составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов (n=10) отмечалась стабилизация заболевания, еще у 11,5 % (n=3) отмечался частичный

ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев (n=6). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. У 15,4 % (n=4) пациентов развился радиодерматит 2-ой степени в области полей облучения, у остальных 84,6 % (n=22) - радиодерматит 1-ой степени. Из всей группы пациентов отмечен только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес [40].

Оценка изменений качества жизни у 33 пациентов, получивших повторное облучение с использованием протонной терапии, подтвердила данные не только об удовлетворительной переносимости лечения, но и о возможности сохранения социальной жизни пациентов, моторных функций и наличие положительной динамики в отношении ранее выявленных неврологических нарушений [41].

Кроме того, что большинство исследований проводилось ретроспективно и включает мультимодальный подход, обращает на себя внимание крайняя гетерогенность участвующих в этих исследованиях пациентов. Некоторые исследования включают глиомы II–III степени злокачественности, в большинстве из них отсутствует единообразие подбора пациентов по морфологическому типу опухоли и проводимому химиотерапевтическому лечению.

Многие опубликованные в последние годы исследования доказали эффективность лучевой терапии как метода лечения рецидивных ВЗГГМ и, в частности, безопасность и эффективность использования протонной терапии. Таким образом, возрастает интерес к опции повторного облучения, в том числе в комбинации с различными лекарственными препаратами.

### Заключение

Агрессивное рецидивирующее течение высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга требует расширения терапевтических возможностей лечения при сохранении приемлемой их токсичности. Для существенного улучшения прогноза выживаемости пациентов требуется подведение дозы, близкой к радикальной. В то же время остается дилемма сохранения баланса между подведением дозы, эффективно воздействующей на клетки опухоли и щажением здоровых тканей мозга.

Появление высококонформных методик облучения в сочетании с развитием системной терапии привело к увеличению общей выживаемости пациентов при лучшем сохранении качества их жизни.

Протонная терапия в этой связи может рассматриваться как один из наиболее перспективных методов лечения пациентов с высоко злокачественными глиальными опухолями головного мозга.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Global, Regional, and National Burden of Brain and Other CNS Cancer, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2019;18;4:376-393.
- Choyznzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Ryabova A.I., Novikov V.A., Musabayeva L.I., Polezhayeva I.S. Current Approaches to Chemoradiotherapy for Malignant Gliomas. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13;3:119-125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-3-119-125> (In Russ.). [Чойнзонзов, Е.Л., Грибова, О.В., Старцева, Ж.А., Рябова, А.И., Новиков, В.А., Мусабаяева, Л.И., Полежаева, И.С. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т.13, № 3. С. 119-125].
- Verma V., Rwigema J.M., Malypa R.S., Regine W.F., Simone C.B. 2nd. Systematic Assessment of Clinical Outcomes and Toxicities of Proton Radiotherapy for Reirradiation. *Radiother Oncol*. 2017;125;1:21-30. doi:10.1016/j.radonc.2017.08.005.
- Seidensaal K., Harrabi S.B., Uhl M., Debus J. Re-Irradiation with Protons or Heavy Ions with Focus on Head and Neck, Skull Base and Brain Malignancies. *Br. J. Radiol*. 2020;93;1107:20190516. doi:10.1259/bjr.20190516.
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide Versus Radiotherapy Alone on Survival in Glioblastoma in a Randomised Phase III Study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *Lancet Oncol*. 2009;10;5:459-466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19269895.
- Barney C., Shukla G., Bhamidipati D., Palmer J.D. Re-Irradiation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Chin Clin Oncol*. 2017;6;4:36. doi:10.21037/cco.2017.06.18.
- Conti A., Pontoriero A., Arpa D., et al. Efficacy and Toxicity of CyberKnife Re-Irradiation and “Dose Dense” Temozolomide for Recurrent Gliomas. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012;154:203–209. doi:10.1007/s00701-011-1184-1.
- Grosu A.L., Weber W.A., Franz M., et al. Reirradiation of Recurrent Highgrade Gliomas Using Amino Acid PET (SPECT)/CT/MRI Image Fusion to Determine Gross Tumor Volume for Stereotactic Fractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63:511–519. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
- Minniti G., Scaringi C., De Sanctis V., Lanzetta G., Falco T., Di Stefano D., Esposito V., Enrici R.M. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy and Continuous Low-Dose Temozolomide in Patients with Recurrent or Progressive Malignant Gliomas. *J. Neurooncol*. 2013;111:187–194. doi:10.1007/s11060-012-0999-9.
- Kozstyla R., Chan E.K., Hsu F., et al. High-Grade Glioma Radiation Therapy Target Volumes and Patterns of Failure Obtained from Magnetic Resonance Imaging and 18F-FDOPA Positron Emission Tomography Delineations from Multiple Observers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87;5:1100-1106. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.09.008.
- Kim B., Soisson E., Duma C., et al. Treatment of Recurrent High Grade Gliomas with Hypofractionated Stereotactic Image-Guided Helical Tomotherapy. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2011;113:509–512. doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.001.
- Ogura K., Mizowaki T., Arakawa Y., Sakanaka K., Miyamoto S., Hiraoka M. Efficacy of Salvage Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Glioma: Impact of Tumor Morphology and Method of Target Delineation on Local Control. *Cancer Med*. 2013;2:942–949. doi:10.1002/cam4.154.
- Hundsberger T., Brüggel D., Putora P.M., Weder P., Weber J., Plasswilm L. Re-Irradiation with and without Bevacizumab as Salvage Therapy for Recurrent or Progressive High-Grade Gliomas // *J. Neurooncol*. 2013;112:133–139. doi:10.1007/s11060-013-1044-3.
- Xu Weilin, et al. The Performance of 11C-Methionine PET in the Differential Diagnosis of Glioma Recurrence. *Oncotarget*. 2017;8;53:91030-91039. doi:10.18632/oncotarget.19024
- Kawai N., Okauchi, M., et al. No Shinkei Geka. *Neurological surgery*. 2010;38;11:985–995.
- Sharma Rajnish, et al. A Comparison Study of (11)C-Methionine and (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scans in Evaluation of Patients with Recurrent Brain Tumors. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2016;31;2:93-102. doi:10.4103/0972-3919.178254.
- Hotta M., Minamimoto R., Miwa K. 11C-Methionine-PET for Differentiating Recurrent Brain Tumor from Radiation Necrosis: Radiomics Approach with Random Forest Classifier. *Sci. Rep*. 2019;9;1:15666. doi:10.1038/s41598-019-52279-2.
- Galldiks N., Dunkl V., Stoffels G., Hutterer M., Rapp M., Sabel M., et al. Diagnosis of Pseudoprogression in Patients with Glioblastoma Using O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42;5:685–695. Doi: 10.1007/s00259-014-2959-4.
- Harat M., Małkowski B., Makarewicz R. Pre-Irradiation Tumour Volumes Defined by MRI and Dual Time-Point FET-PET for the Prediction of Glioblastoma Multiforme Recurrence: A Prospective Study. *Radiother Oncol*. 2016;120;2:241–247. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.004.
- Piroth M.D., Holy R., Pinkawa M., Kaiser H.J., Galldiks N., et al. Prognostic Impact of Postoperative, Pre-Irradiation (18)F-Fluoroethyl-L-Tyrosine Uptake in Glioblastoma Patients Treated with Radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2011;99:218–24.
- B Nanditha Sesikeran, Sayan Paul, Kanhu Charan Patro, Manoj K Gupta. Radiobiology of Re-irradiations. *Journal of Current Oncology*. 2018;1:35-39.
- Mayer R., Sminia P. Reirradiation Tolerance of the Human Brain. *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70:1350-1360.
23. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I., et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-S27. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
  24. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of Primary Brain Tumours: Survival, Clinical Response and Prognostic Factors. *Radiother Oncol.* 2001;59:2:127-137.
  25. Navarria P., Minniti G., Clerici E., et al. Re-Irradiation for Recurrent Glioma: Outcome Evaluation, Toxicity and Prognostic Factors Assessment. A Multicenter Study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J. Neurooncol.* 2019;142;1:59-67. doi:10.1007/s11060-018-03059-x.
  26. Combs S.E., Widmer V., Thilmann C., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. Stereotactic Radiosurgery (SRS): Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). *Cancer.* 2005;104;6:2168-2173. doi:10.1002/encr.21429.
  27. Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., McGuire W.A., Clark H.B. Single Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent High-Grade Gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;45;5:1133-1141. doi:10.1016/s0360-3016(99)00336-3. PMID:10613305.
  28. Ernst-Stecken A., Ganslandt O., Lambrecht U., Sauer R., Grabenbauer G. Survival and Quality of Life After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Malignant Glioma. *J. Neurooncol.* 2007;81;3:287-294. doi:10.1007/s11060-006-9231-0. Epub 2006 Sep 20. PMID:17031558.
  29. Moller S., Law I., Munck Af Rosenschold P., et al. Prognostic Value of 18F-FET PET Imaging in Re-Irradiation of High-Grade Glioma: Results of a Phase I Clinical Trial. *Radiother Oncol.* 2016;121;1:132-137. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.014.
  30. Shen C.J., Kummerlowe M.N., Redmond K.J., et al. Re-Irradiation for Malignant Glioma: Toward Patient Selection and Defining Treatment Parameters for Salvage. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3;4:582-590. doi:10.1016/j.adro.2018.06.005.
  31. Baehr A., Trog D., Oertel M., et al. Re-Irradiation for Recurrent Glioblastoma Multiforme: a Critical Comparison of Different Concepts. *Strahlenther Onkol.* 2020;196;5:457-464. doi:10.1007/s00066-020-01585-0.
  32. Furlan C., Arcangeli S., Avanzo M., et al. Policies for Reirradiation of Recurrent High-Grade Gliomas: a Survey among Italian Radiation Oncologists. *Tumori.* 2018;104;6:466-470. doi:10.5301/tj.5000615
  33. Combs S.E., Debus J., Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic Alternatives for Previously Irradiated Recurrent Gliomas. *BMC Cancer.* 2007;7:167. doi:10.1186/1471-2407-7-167.
  34. Grosshans D.R., Mohan R., Gondi V., Shih H.A., Mahajan A., Brown P.D. The Role of Image-Guided Intensity Modulated Proton Therapy in Glioma. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl\_2):ii30-ii37. doi:10.1093/neuonc/nox002.
  35. Dennis E.R., Bussiere M.R., Niemierko A., et al. A Comparison of Critical Structure Dose and Toxicity Risks in Patients with Low Grade Gliomas Treated with IMRT Versus Proton Radiation Therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013;12;1:1-9. doi:10.7785/tcrt.2012.500276.
  36. Mizumoto M., Okumura T., Ishikawa E., et al. Reirradiation for Recurrent Malignant Brain Tumor with Radiotherapy or Proton Beam Therapy. Technical Considerations Based on Experience at a Single Institution. *Strahlenther Onkol.* 2013;189;8:656-663. doi:10.1007/s00066-013-0390-6. PMID:23824106.
  37. Desai B.M., Rockne R.C., et al. Toxicity Outcomes Following Large-Volume Re-irradiation Using Proton Therapy (PT) for Recurrent Glioma. 38. Galle J.O., McDonald M.W., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with Proton Therapy for Recurrent Gliomas. *Int. J. Particle Ther.* 2015;2:11-18.
  39. Saeed A.M., Khairnar R., Sharma A.M., et al. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv. Radiat. Oncol.* 2020;5;5:978-983. doi:10.1016/j.adro.2020.03.022.
  40. Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Gogolin D.V., Semenov A.V., Lepilina O.G., Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanov S.A. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost - Medical radiology and radiation safety.* 2019;2:70-74 (In Russ.). [Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д.В., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. № 2. С. 70-74].
  41. Scartoni D, Amelio D., Palumbo P., Giacomelli I., Amichetti M. Proton Therapy Re-Irradiation Preserves Health-Related Quality of Life in Large Recurrent Glioblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020;146;6:1615-1622. doi:10.1007/s00432-020-03187-w.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021