



*А.С. Беляшова<sup>1</sup>, И.К. Осинцов<sup>1,2</sup>, Г.Л. Кобяков<sup>1</sup>, Ю.Ю. Трунин<sup>1</sup>, С.В. Золотова<sup>1,2</sup>,  
 Н.А. Антипина<sup>1</sup>, В.В. Костюченко<sup>2</sup>, А.В. Голанов<sup>1,2,3</sup>, О.В. Абсалямова<sup>1</sup>, Г.В. Павлова<sup>1,4</sup>*

## Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Деловой центр нейрохирургии, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ИВНД и НФ РАН, Москва

Глиобластомы (WHO grade IV) — самые распространённые первичные злокачественные опухоли ЦНС с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на проводимое комбинированное лечение, включающее в себя максимально возможное удаление с последующей лучевой и химиотерапией, в абсолютном большинстве случаев прогрессирование глиобластом происходит в течение нескольких месяцев после операции. Проведение повторной лучевой терапии является одной из распространённых и эффективных терапевтических опций при выявлении прогрессии.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность стереотаксической лучевой терапии в лечении прогрессии глиобластом в режимах радиохирургии и гипофракционирования.

Материал и методы. В исследование за период с 2005 по 2021 гг. включено 163 пациента с прогрессированием глиобластомы (ГБ) после комплексного лечения. Все пациенты были пролечены в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии и Московском центре Гамма Нож. Возраст пациентов, включённых в исследование, составил от 18 до 73,9 лет. Медиана возраста составила 49,5 лет (95 % ДИ 47–52,3). В режиме радиохирургии (за одну фракцию) было пролечено 180 очагов (расположенных «локально» — в пределах 3 см от предписанной изодозы при первичном облучении — 122, 58 — дистантных); в режиме гипофракционирования было пролечено 107 очагов (локальных — 67, дистантных — 40). Средние объёмы очагов: в режиме радиохирургии — 9,2 см<sup>3</sup> (0,01–43,2 см<sup>3</sup>), при гипофракционировании — 17,84 см<sup>3</sup> (0,1–72 см<sup>3</sup>). Медиана предписанной дозы в режиме радиохирургии — 20 Гр по 50 % изодозной кривой. Медиана суммарной очаговой дозы в режиме гипофракционирования — 30 Гр.

Результаты. При анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено,

что при локальном типе прогрессии локальный контроль на сроке 3, 6, 12 мес. составил 98,1 %; 76,3 %; 38,5 % соответственно, при дистантном на сроке 3, 6, 12 мес. составил 100 %; 80,1 %; 67,2 % соответственно. В режиме гипофракционирования локальный контроль очагов локальной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. составил 90,2 %, 73,2 %, 23,6 %, дистантной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. — 97,6 %, 86,2 %, 59,4 % соответственно.

Постлучевая токсичность 3-й степени после радиохирургии была отмечена у 8,8 % пациентов.

Постлучевая токсичность 3–4 степени после гипофракционирования в виде отека наблюдалась у 18,2 % пациентов, в виде постлучевого некроза — у 13,4 % пациентов. В режиме гипофракционирования в группе с постлучевой токсичностью средний объём очага составил 22,7 см<sup>3</sup>, в группе без постлучевой токсичности — 15,2 см<sup>3</sup>.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия при прогрессировании глиобластом в режимах радиохирургии и гипофракционирования является эффективной и безопасной опцией лечения, приводящей к увеличению сроков локального опухолевого контроля. Проведение повторной лучевой терапии при дистантном прогрессировании глиобластом значительно повышает локальный контроль в сравнении с локальным прогрессированием.

Ключевые слова: глиобластома; прогрессирование; радиохирургия; гипофракционирование

Для цитирования: Беляшова А.С., Осинцов И.К., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Золотова С.В., Антипина Н.А., Костюченко В.В., Голанов А.В., Абсалямова О.В., Павлова Г.В. Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом. Вопросы онкологии. 2023;3(69):452-461. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-452-461

### Введение

Глиобластома (ГБ) является одной из наиболее распространенных первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы, заболеваемость которыми составляет 5,75–7,06 на 100 000 населения [1, 2]. В связи с инфильтративным ростом радикальное удаление глиом в большинстве случаев невозможно и, несмотря на комбинированное лечение, у большинства пациентов с ГБ происходит прогрессия заболевания в течение первого года после установления диагноза. Локальная прогрессия возникает в пределах 2–3 см от первичного очага и составляет 80–90 % случаев прогрессирования; остальные случаи относятся к возникновению «дистантной» прогрессии.

Лечебные опции при прогрессии ГБ включают в себя повторную резекцию (при наличии показаний), системную химио и/или таргетную терапию и повторную лучевую терапию, в т. ч. в режимах радиохирургии (РХ) и гипофракционирования (ГФ). Исследователями ранее описаны прогностические факторы в отношении благоприятного прогноза при прогрессировании ГБ [3]. Вопросы о необходимости проведения операции и/или облучения и других опций продолжают обсуждаться в литературе.

### Материал и методы

За период с 2005 по 2021 гг. в отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии и Московском центре Гамма Нож после комплексного лечения в объеме

максимально возможного удаления опухоли с последующей конкурентной лучевой и химиотерапией и проведения в дальнейшем химиотерапии темозоломидом, пролечено 279 пациентов по поводу прогрессии глиобластом по классификации 2016 г. (WHO grade IV) [4]. В данное ретроспективное исследование включено 163 пациента в возрасте 18 лет и старше с интракраниальной прогрессией первичных супратенториальных ГБ, выявленной в сроки не менее 3 мес., после проведенного комбинированного лечения. Проведение исследования одобрено 25.11.2018 на Этическом комитете центра (протокол № 14).

В данное исследование не были включены пациенты с низким функциональным статусом (KPS < 60), тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации в анамнезе, с распространенным (срединные структуры, ствол головного мозга и более 3-х анатомических областей) поражением головного мозга и при отсутствии катамнеза.

Возраст пациентов составил от 18 до 73,9 лет. Медиана возраста составила 49,5 лет (95 % ДИ 47–52,3), 89 (54,6 %) мужчин и 74 (45,4 %) женщин. Во всех случаях диагноз глиобластомы подтвержден гистологически. 161 (98,8 %) пациенту проведено удаление опухоли, двум — стереотаксическая биопсия. 160 пациентам в первой линии лечения проведено комбинированное химиолучевое лечение с темозоломидом с (75 мг/м<sup>2</sup>) на область ложа и/или остаточного фрагмента опухоли. У 154 пациентов проводилось адъювантное лечение (94,5 %), у 6 пациентов оно не выполнялось в связи с гематологической токсичностью. В 126 (81,8 %) случаях адъювантно назначался темозоломид, в 22 (14,3 %) — комбинация темозоломид + карбоплатин/цисплатин, темозоломид + ломустин/иринотекан, в 6 (3,9 %) — темозоломид в комбинации с бевацизумабом. Медиана безрецидивной выживаемости от момента установления диагноза составила 9,5 мес. (95 % CI 8,3–10,26 мес.). Медиана времени от окончания первичного облучения до начала повторной лучевой терапии — 16 мес. (95 % ДИ 14,4–17,5 мес.). У 59 (36 %) пациентов прогрессирование выявлено на основании только критериев RANO [5], у 104 (64 %) — на основании критериев RANO и данных ПЭТ-КТ с 11С-метионином в динамике.

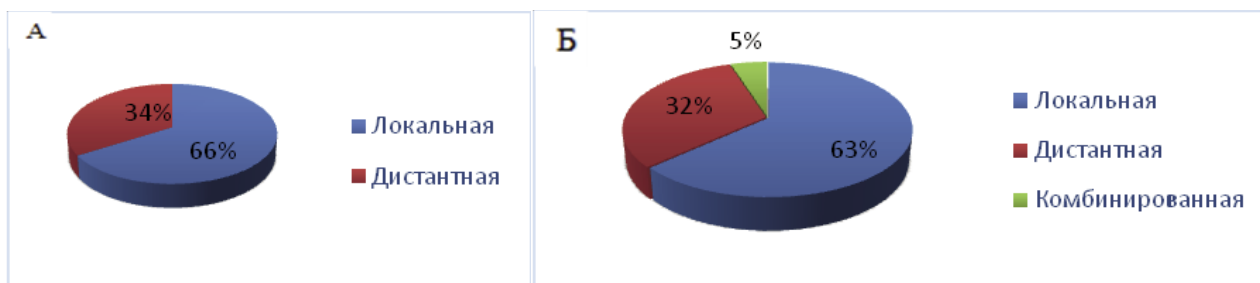


Рис. 1. Распределение очагов прогрессирования по локализации относительно ложа первичной опухоли(А) и варианты прогрессирования у пациентов(Б)

Таблица 1. Объемы мишени при различных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Число очагов	Среднее, см <sup>3</sup>	Медиана объема, см <sup>3</sup>	Минимум	Максимум
ГФ	107	17,84	13,45	0,1	72
РХ	180	9,2	2,4	0,01	43,2

Таблица 2. Применяемые схемы при радиохирургии (за 1 фракцию) на аппаратах Гамма Нож, Кибер Нож и Новалис

Аппарат	Медиана краевой дозы, диапазон	Предписанная изодоза, медиана
Гамма Нож	20 Гр (от 10 Гр-25 Гр)	50 %
Кибер Нож, Новалис	22 Гр (16-24 Гр)	80 %

**Таблица 3. Применяемые схемы при использовании режима гиподифракционирования**

Число очагов(107)	Количество фракций	РОД, Гр	Средняя СОД, Гр	Медиана объёма мишени, см <sup>3</sup> Мин.-макс., см <sup>3</sup>
35	3	8/8,5	24	9,52 (95 % ДИ 7,31–11,72) 2,1–21,4
6	3	9	27	6 (95 % 1,5–23,3) 1,2–25,7
49	5	6/6,5	30/32,5	17,8 (95 % ДИ 15–23,9) 5,5–65
11	5	7/7,5	35	18,98 (95 % ДИ 6,52–52,4) 6–72
4	7	5	35	16,5 (95 % ДИ 7,68–36,8) 7–39,4
2*	6	5	30	17 (95 % ДИ 7,68–36,8) 7–28,4

У 103 (63,2 %) пациентов наблюдалась только локальная прогрессия, у 52 (31,9 %) — только дистантная и у 8 (4,9 %) — прогрессирование имело комбинированный характер. При оценке по очагам наблюдалось 190 очагов локальной прогрессии (к локальной прогрессии отнесены случаи, которые относятся к «central», «in field», «marginal» по классификации S. Lee и соавт. [6], то есть 20–100 % объема рецидива расположены в пределах 60 Гр изодозной линии) и 98 очагов дистантного прогрессирования (дистантная — менее 20 % объема в пределах 60 Гр изодозной линии).

Химиотерапия и таргетная терапия после прогрессирования включала режим с бевацизумабом и его комбинации с ломустиним или иринотеканом, возобновление темозоломида или комбинацию темозоломида с цисплатином/карбоплатином, РСV (ломустин, винрестин, натулан). Системная терапия проводилась конкурентно у 52 % и адьювантно — у 89 % больных. Стереотаксическое облучение в режимах РХ и ГФ проведено на аппаратах Гамма-нож модели «4С»

«Perfixion» и «Icon» (Elekta, Швеция), КиберНож (Accuray, США) («Novalis» (BrainLab, Varian США) TrueBeam STx (Varian США). Оконтуривание мишени осуществляли с учетом данных МРТ у всех пациентов и предварительно проведенной (не позднее 2 недель до СЛТ) ПЭТ-КТ головного мозга с метионином у 153 из 163 (93,8 %) больных [7].

В режиме радиохиргии (за одну фракцию) было пролечено 180 очагов (122 локальных и 58 дистантных); в режиме гиподифракционирования было пролечено 107 очагов (67 и 40 соответственно). Подробно объемы мишеней и параметры облучения при различных режимах фракционирования представлены в табл. 1–3.

Токсичность проведенного облучения оценивали в соответствии с критериями СТСАЕ v5.0 Национального института изучения онкологических заболеваний [8]. Оценивалась как острая (< 12 недель после ЛТ) так и отсроченная или поздняя (> 12 недель после ЛТ) токсичность.

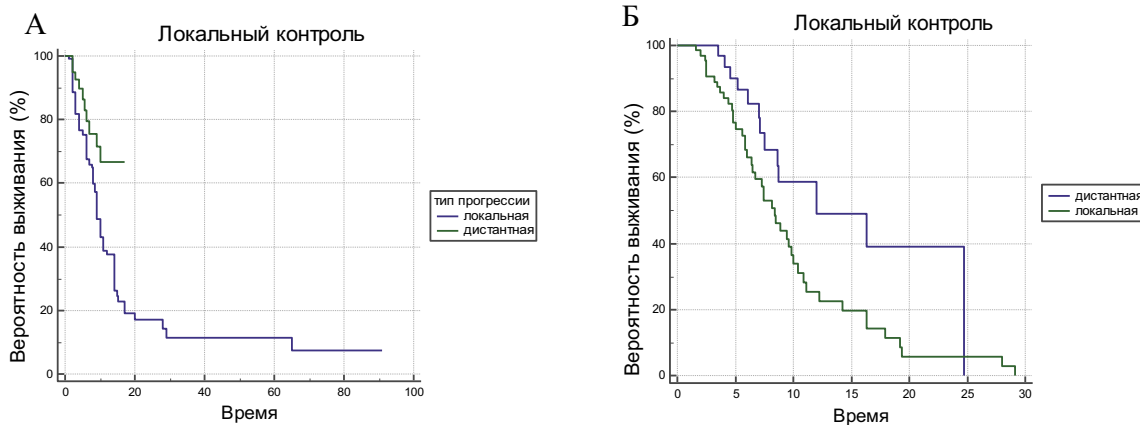


Рис. 2. Однофакторный анализ локального контроля после радиохиргического лечения (А) и лечения в режиме гиподифракционирования (Б) в зависимости от типа прогрессии

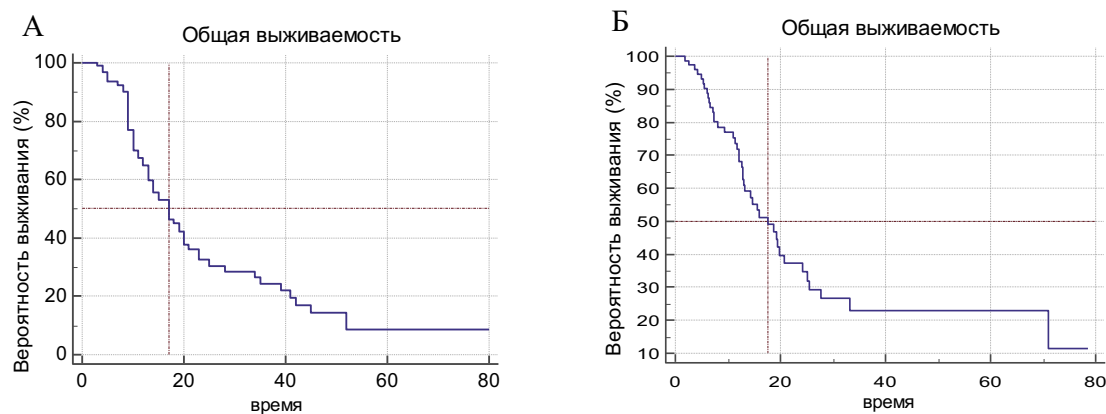


Рис. 3. Кривая Каплан-Майера общей выживаемости пациентов после радиохиргического лечения (А) и лечения в режиме гиподифракционирования (Б)

### Результаты

При анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено, что при локальном типе прогрессии локальный контроль на сроках 3, 6, 12 мес. составил 98,1 %, 76,3 %, 38,5 % соответственно (рис. 2А), при дистантном — на сроках 3, 6, и 12 мес. составил 100 %, 80,1 %, 67,2 % соответственно (рис. 2Б). Локальный контроль в целом по группе на сроках 3, 6, 12 мес. составил 85,8 %, 76,1 %, 38,1 %.

Медиана общей выживаемости после проведения радиохирургии составила 17 мес. (95 % ДИ 13–20 мес., рис. 3А), от момента верификации опухоли — 40 мес. (95 % ДИ 32–49 мес.).

При однофакторном анализе локального контроля выявлено, что краевая доза 18 Гр и более была ассоциирована с более высокими показателями локального контроля. Такие показатели как возраст, статус по шкале Карновского, значение индекса накопления по ПЭТ-КТ с метионином до облучения, проведение химиотерапии после РХ и объем мишени не оказывали существенного (статистически значимого) влияния на результаты локального контроля у пациентов данной группы ( $p > 0,05$ ). Многофакторный анализ с применением модели Кокса подтвердил, что краевая доза в 18 Гр и более и тип прогрессирования статистически значимо влияли на результаты локального контроля ( $p = 0,001$ ). Постлучевая токсичность 3-й степени была отмечена у 8,8 % пациентов.

В режиме гипофракционирования пролечено 107 очагов. Локальный контроль очагов при локальной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. составил 90,2 %, 73,2 %, 23,6 %, при дистантной прогрессии — 97,6 %, 86,2 % и 59,4 % соответственно. В целом по группе локальный контроль на сроках 3, 6, 12 и 18 мес. составил  $93,9 \pm 2,4$  %,  $73,3 \pm 4,8$  %,  $33,9 \pm 6,1$  %,  $18,7 \pm 5,8$  % соответственно.

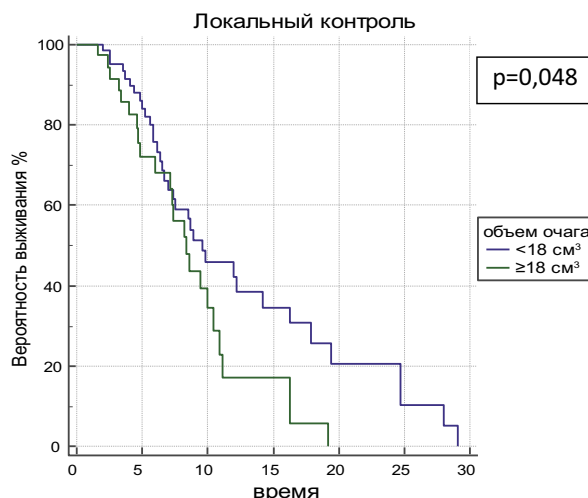


Рис. 4. Локальный контроль очагов после повторной лучевой терапии в режиме гипофракционирования в зависимости от объема очага

Независимым прогностическим фактором локального контроля опухоли был объем очага менее 18 см<sup>3</sup> ( $p = 0,048$ ) (рис. 4).

Статистически достоверных различий в зависимости от применения режима (3 фр × 8 Гр или 5 фр × 6 Гр) выявлено не было.

В многофакторном анализе с применением регрессионной модели Кокса факторы объема и типа прогрессирования не показали статистически значимого влияния на локальный контроль в режиме гипофракционирования. Медиана общей выживаемости после проведения лечения в режиме гипофракционирования составила 17,5 мес. (95 % ДИ 12,9–24,1 мес.) (рис. 3Б), от момента верификации опухоли — 38,6 мес. (95 % ДИ 32,9–55,1 мес.).

Отдельно проведен анализ факторов, влияющих на развитие постлучевой токсичности в режиме гипофракционирования. Постлучевая токсичность 3–4 степени после гипофракционирования в виде отека наблюдалась у 18,2 %, в виде постлучевого некроза — у 13,4 % боль-

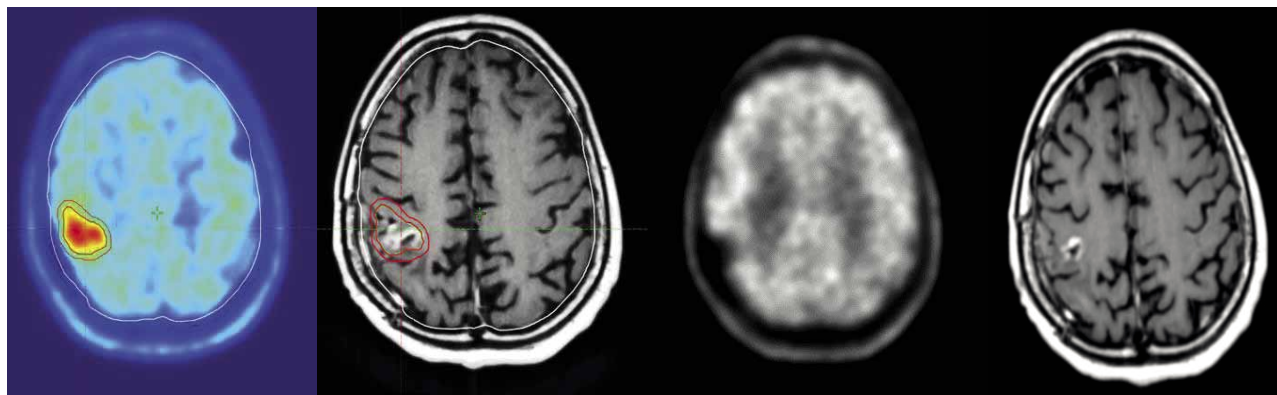


Рис. 5. ПЭТ-КТ с 11С метионином перед лечением прогрессии (А) с ИНмакс-2,18, МРТ в режиме T1 с контрастированием на момент лечения прогрессии (Б) и ПЭТ-КТ с 11С-метионином через 3 мес. после СТЛТ в режиме гипофракционирования; (В) — очаг неравномерно повышенного патологического накопления РФП с ИН макс 1,55 — положительная динамика, МРТ в режиме T1 с контрастированием через 1,5 года после проведенного лечения (Г)

ных. При однофакторном анализе выявлено, что в группе очагов с постлучевой токсичностью и без таковой были выявлены статистически значимые различия в зависимости от объема очага (ANOVA  $p = 0,026$ ,  $F = 5,01$ ). Средний объем очага в группе с постлучевой токсичностью составил  $22,7 \text{ см}^3$ , в группе без постлучевой токсичности —  $15,2 \text{ см}^3$ . Другие факторы, такие как возраст пациента, применение бевацизумаба конкурентно с повторной лучевой терапией, тип прогрессии не оказывали статистически значимого влияния на частоту возникновения постлучевых осложнений. Результаты лечения пациента в режиме гипофракционирования представлены на рис. 5.

### Обсуждение

Медианы безрецидивной выживаемости (до первой прогрессии) после удаления глиобластомы и комбинированной химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 60 Гр, по данным различных авторов, составляет от 5 до 19,6 мес. [9, 10]. У пациентов, включенных в наше исследование, медиана безрецидивной выживаемости после комбинированного лечения составила 9,5 мес. (95 % ДИ 8,3–10,26 мес.).

Существуют данные о том, что пациенты с глиобластомами с ограниченной перитуморальной зоной «отека/инфильтрации» имеют более высокие значения выживаемости по сравнению с пациентами с распространенной зоной отека/инфильтрации. В нашем исследовании 66 % очагов прогрессии были локальными и 34 % — дистантными. В исследовании Liang и соавт. [11] рассматривалось влияние «ограниченной перитуморальной зоны» на локализацию очагов прогрессирования ГБ. Так глиобластомы с «ограниченной зоной отека/инфильтрации», как правило, прогрессировали в пределах ложа опухоли (7,7 %) без отдаленного распространения, в то время как случаи с расширенной зоной отека/инфильтрации имели тенденцию к прогрессированию за пределами ложа опухоли (в 40,6 %) или с дистантным прогрессированием (в 30,4 %).

В исследовании L. Zheng и соавт. (2021) [8] показана частота дистантных прогрессий с учетом различных способов оконтуривания ложа удаленной глиобластомы — EORTC, RTOG. Сообщается о частоте дистантного прогрессирования в 5,7 %, 8,4 % и 20 % соответственно. Мы считаем, что в 34 % случаев дистантных прогрессий лечение может быть проведено в ранние сроки после предшествующего облучения.

В нашем исследовании на большой выборке показаны статистически значимые различия

в локальном контроле над очагами прогрессирования, которые находятся в зоне предшествующего облучения, и очагами, расположенными дистантно. В исследовании Kim и соавт. [12] при стратификации по дистантным и центральным (локальным) паттернам прогрессирования, пациенты из первой группы имели тенденцию к более длительной безрецидивной выживаемости (БРВ). Медиана БРВ в работе Kim и соавт. составила 10,2 мес. (95 % ДИ 8,5–16,3) и 7,7 мес. (95 % ДИ 7,3–8,4 мес.,  $p = 0,12$ ) соответственно. В нашем исследовании при анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено, что при локальном типе прогрессирования медиана времени без локальной прогрессии составила 9 мес. (95 % ДИ 8,4–11 мес.), при дистантном типе — медиана не была достигнута ( $p = 0,0064$ ). В режиме гипофракционирования при локальном типе прогрессирования медиана времени без локальной прогрессии очага составила 8,4 мес. (95 % ДИ 6,5–10 мес.), для группы дистантных очагов — 12 мес. (95 % ДИ 7,5–24,7 мес.;  $p = 0,02$ ).

В предшествующих исследованиях было показано, что дистантное прогрессирование является неблагоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости, при этом локальный контроль у этих пациентов был существенно выше по сравнению со случаями локального прогрессирования. Известно, что дистантные очаги имеют в среднем только 25 % общих мутаций с их первичными опухолями. Напротив, при локальном прогрессировании общие мутации выявляются в среднем в 70 % случаев, что может определять различия в чувствительности к ионизирующему излучению.

Согласно шкале прогноза «New Combs scale» [13] существует ряд благоприятных прогностических факторов в отношении общей выживаемости пациентов с глиомами после повторной лучевой терапии. Пациенты, включенные в наше исследование, по шкале прогноза имели не более 3-х баллов, что соответствует предполагаемой медиане общей выживаемости от 11,3–19,5 мес. Медиана ОВ после применения РХ составила 17 мес., а в режиме гипофракционирования — 17,5 мес. По данным различных авторов, медиана общей выживаемости после СТЛТ находится в пределах 8–16 мес. (данные в табл. 4) [14, 15, 16]. Среди факторов, связанных с прогнозом общей выживаемости, авторы выделяют более молодой возраст пациентов, время до прогрессирования опухоли после первичной операции, применение бевацизумаба, дозу более 15 Гр при радиохирургии и др. [17]. Следует отметить, что риск постлучевых осложнений остается низким после СТЛТ в сочетании с сопутствующей системной терапией, при этом во

**Таблица 4. Общая выживаемость после лечения прогрессирующих глиобластом**

Автор, год	Число пациентов	Доза и число фракций	МОВ, мес.	МБРВ, мес.	ТЗст (лучевой некроз)
Радиохирургия[14]					
Kong, 2008	65	16 Гр	13	4,6	24,4 %
Kim, 2015	144	15 Гр	15,5(+ТМЗ)	6	н/д
Bir, 2015	36	10-20 Гр	10,3	5,8	нет
Bokshstein, 2016	33AA/14ГБ	18 (14-24) Гр	15,9	-	5,5 %
Arnold, 2017	156	18-20 Гр	10,7	4,8	н/д
Sharma, 2018	53	18 (12-24) Гр	11	4,4	4 %
Morris, 2019	45	17 (13-24) Гр	13,3	5,2	0
Осинов И.К, 2021 [15]	168	20 Гр (10-25)	14,7	8,2	8,8 %
Гипофракционирование[16]					
Minniti et al., 2012	54 (38AA/16ГБ)	30 Гр за 5 фракций	12,4	-	7 %
Yazici et al., 2014	37	30 Гр за 6 фракций	10,6	-	н/д
Ciammella et al., 2013	15	25 Гр за 5 фракций	9,5	-	13,3%
Dincoglan et al., 2015	25	25 Гр за 5 фракций	10,3	-	10,7%
Reyraud et al., 2018	18	30 Гр за 6 фракций	8,2	-	н/д

**Таблица 5. Сравнение результатов лечения прогрессирующих глиобластом на аппарате Гамма Нож с реоперацией**

	Гамма Нож	Реоперация	p-value
Общая выживаемость	19 мес.	16 мес.	0,021
Выживаемость до следующего лечения	12 мес.	6 мес.	0,001
Число дней госпитализации	2,6 дней	7,8 дней	0,001
Осложнения	9,8 %	25,2%	0,005
Время до прогрессии	6 мес.	2 мес.	0,009

многих исследованиях сообщается о более низком риске возникновения осложнений у пациентов, получающих СТЛТ и бевацизумаб [18, 19].

Kazmi и соавт. [20] опубликовали мета-анализ с результатов повторной лучевой терапии при прогрессировании глиобластом, который включал 50 исследований, в которых приведены результаты лечения 2 095 пациентов. Общая выживаемость от даты повторной лучевой терапии и БРВ от даты повторного облучения составили 73 % и 43 %, а на сроке 12 мес. — 36 % и 17 % соответственно.

По мнению Scoccianti и соавт. [21] локальное лечение очагов необходимо рассматривать у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес. В исследовании В. Suchorska [22] в 2016 г. было показано, что БРВ не отличалась в группах пациентов с повторной резекцией и без таковой. При этом БРВ оказалась значительно выше при тотальном удалении прогрессирующего очага (очага контрастирования в режиме T1) по сравнению с частичным удалением (12,9 мес. против 6,5 мес.). Стоит отметить, что

у 99 из 163 пациентов, получивших повторное лучевое лечение, продолжительность жизни от момента верификации диагноза составила 36 и более месяцев, что является критерием долгожительства.

В исследовании Skeie от 2012 г. проведено сравнение результатов лечения прогрессирующих глиобластом на аппарате Гамма Нож (32 пациента) и реоперацией (26 пациентов) [25] (табл. 5.).

Безусловным показанием к проведению реоперации являются признаки повышенного внутричерепного давления и/или возможность улучшения функционального статуса пациента путём повторного удаления опухоли.

В дальнейшем необходимо более подробное изучение биологических особенностей глиобластом. Одна из возможных опций повышения радиочувствительности опухолевых клеток заключается в применении аптамеров и использование этих данных для подбора доз ионизирующего излучения, в т. ч. на культурах клеток удаленных опухолей, для создания индивидуальной стратегии лечения. В рамках исследовательского гран-



та «Создание платформы аптотераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека» в качестве субстратов для радиосенсибилизации опухоли была предложена панель криптоаптамеров, содержащих G-квадруплексы, и была показана их способность снижать пролиферацию и миграцию опухолевых клеток глиобластомы после облучения, что может послужить важным фактором увеличения эффективности облучения ГБ, в т. ч. при его повторном применении [24].

### Заключение

Повторное облучение в режимах гипофракционирования и радиохирургии у пациентов с прогрессирующим глиобластом является эффективной и безопасной опцией с приемлемой токсичностью и должно рассматриваться как метод выбора при отсутствии показаний к реоперации для спасения жизни пациента при признаках повышенного внутричерепного давления. При более значительном объеме рецидива, показано применение режима гипофракционирования. Результаты улучшаются тогда, когда повторное облучение проводится на фоне назначения бевацизумаба. Локальный контроль достигается чаще при повторном облучении в группе дистантного прогрессирующего, несмотря на то, что ОВ при этом ниже. Для повышения эффективности лучевого лечения необходим дальнейший поиск индивидуальных молекулярно-генетических особенностей опухоли и молекул, повышающих радиочувствительность клеток опухоли у каждого пациента, что в дальнейшем обеспечит персонализированный подход к лечению глиобластом.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Создание платформы аптотераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека» № 075-15-2020-809.

#### Участие авторов

Беляшова А.С., Осинев И.К., Кобяков Г.Л., Павлова Г.В., Золотова С.В., — концепция и дизайн исследования;

Беляшова А.С., Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В. — сбор и обработка материала;

Беляшова А.С., Костюченко В.В. — статистическая обработка;

Беляшова А.С., Осинев И.К. — написание текста;

Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Антипина Н.А. — редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021;23(Supplement\_3):iii1–105. doi:10.1093/neuonc/noab200.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021:252 [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina, et al. M.: MNI OI named P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMTs Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021:252 (In Russ.)].
- Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2601–6. doi:10.1200/jco.2006.08.1661.
- Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas. *neuropathology and applied neurobiology*. 2018;44(2):139–50. doi:10.1111/nan.12432.
- Chang SM, Wen PY, Vogelbaum MA, et al. Response assessment in neuro-oncology (RANO): more than imaging criteria for malignant glioma. *Neuro-Oncology Practice*. 2015;2(4):205–9. doi:10.1093/nop/npv037.
- Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol*. 1999;43(1):79–88. doi:10.1016/s0360-3016(98)00266-1.
- Zheng L, Zhou Z-R, Yu Q, et al. The definition and delineation of the target area of radiotherapy based on the recurrence pattern of glioblastoma after temozolomide chemoradiotherapy. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.615368.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. [November 27, 2017]. Available at: 28815663. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
- Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol*. 2017;97(3):487–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.006.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709–22. doi:10.1056/nejmoa1308345.
- Liang H-KT, Mizumoto M, Ishikawa E, et al. Peritumoral edema status of glioblastoma identifies patients reaching long-term disease control with specific progression patterns after tumor resection and high-dose proton boost. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(12):3503–16. doi:10.1007/s00432-021-03765-6.
- Kim MM, Speers C, Li P, et al. Dose-intensified chemoradiation is associated with altered patterns of failure and favorable survival in patients with newly diagnosed

- glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019;143(2):313-319. doi:10.1007/s11060-019-03166-3.
13. Kessel KA, Hesse J, Straube C, et al. Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. Camphausen K, editor. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180457. doi:10.1371/journal.pone.0180457.
  14. García-Cabezas S, Rivin del Campo E, Solivera-Vela J, et al. Re-irradiation for high-grade gliomas: Has anything changed? *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):767–86. doi:10.5306/wjco.v12.i9.767.
  15. Осинов И.К., Костюченко В.В., Кобяков Г.Л., Беляшова А.С. и др. Радиохирургическое лечение рецидивов глиобластом. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко, 2021;85(6):76-82. [Osinov IK, Kostjuchenko VV, Kobayakov GL, et al. Radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko.* 2021;85(6): 76-82. (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro20218506176.
  16. Hu Y, Chen D, Zhang L, et al. Efficacy and safety of hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;127:176–85. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.297.
  17. Straube C, Kessel KA, Zimmer C, et al. A second course of radiotherapy in patients with recurrent malignant gliomas: clinical data on re-irradiation, prognostic factors, and usefulness of digital biomarkers. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(10). doi:10.1007/s11864-019-0673-y.
  18. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(5):2018–24. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.
  19. Clarke JL. Bevacizumab and other targeted agents in the upfront treatment of glioblastoma. *Seminars in Radiation Oncology.* 2014;24(4):273–8. doi:10.1016/j.semradonc.2014.06.002.
  20. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology.* 2018;142(1):79–90. doi:10.1007/s11060-018-03064-0.
  21. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:80-91. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.03.024.
  22. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):549–56. doi:10.1093/neuonc/nov326.
  23. Skeie BS, Enger PØ, Brøgger J, et al. Gamma knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg.* 2012;78(6):658–69. doi:10.1016/j.wneu.2012.03.024.
  24. Pavlova G, Kolesnikova V, Samoylenkova N, et al. A Combined effect of g-quadruplex and neuro-inducers as an alternative approach to human glioblastoma therapy. *Front. Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.880740.

Поступила в редакцию 19.12.2022  
 Прошла рецензирование 07.02.2023  
 Принята в печать 16.04.2023

A.S. Belyashova<sup>1</sup>, I.K. Osinov<sup>1,2</sup>, G.L. Kobayakov<sup>1</sup>,  
 Y.Y. Trunin<sup>1</sup>, S.V. Zolotova<sup>2</sup>, N.A. Antipina<sup>1</sup>,  
 V.V. Kostjuchenko<sup>2</sup>, A.V. Golanov<sup>1,2,3</sup>,  
 O.V. Absalyamova<sup>1</sup>, G.V. Pavlova<sup>1,4</sup>

### Radiosurgery and hypofractionated reirradiation in progression of hemispheric glioblastomas

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Business Centre for Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Radiology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, the Russian Federation

**Introduction.** Glioblastomas (WHO grade IV) are the most common primary malignant tumors of the CNS with an extremely poor prognosis. Despite combined treatment, which includes maximal surgical removal followed by radiation and chemotherapy, the vast majority of cases experience progression within several months after surgery. Repeated radiation therapy is one of the most common and effective therapeutic options when progression is detected.

**Aim.** To study the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in treating glioblastoma progression in radiosurgery and hypofractionation modes.

**Materials and methods.** The study included 163 patients with glioblastoma (GB) progression after complex treatment from 2005 to 2021. All patients were treated in the radiotherapy department of the National Medical Research Center for Neurosurgery and the Moscow Gamma Knife Center. The age of patients included in the study ranged from 18 to 73.9 years. The median age was 49.5 years (95 % CI 47–52.3). In the mode of radiosurgery (for one fraction), 180 foci were treated (located "locally" within 3 cm from the prescribed isodose at primary irradiation — 122, and 58 — distant). In the hypofractionation mode, 107 foci were treated (local — 67 and distant — 40). The mean volumes of foci were 9.2 cm<sup>3</sup> (0.01–43.2 cm<sup>3</sup>) in the radiosurgery mode and 17.84 cm<sup>3</sup> (0.1–72 cm<sup>3</sup>) in the hypofractionation mode. The median prescribed dose in the radiosurgery mode was 20 Gy at 50 % of the isodose curve. The median cumulative focal dose in the hypofractionation mode was 30 Gy.

**Results.** Analysis of the treatment results in radiosurgery mode showed that for local progression, local control at 3, 6, and 12 months was 98.1 %, 76.3 %, and 38.5 %, respectively, while for distant progression it was 100 %, 80.1 %, and 67.2 %, respectively. In hypofractionation mode, the local control of foci of local progression at 3, 6, and 12 months was 90.2 %, 73.2 %, and 23.6 %, respectively, and for distant progression it was 97.6 %, 86.2 %, and 59.4 %, respectively.

Grade 3 radiation toxicity after radiosurgery was observed in 8.8 % of patients. Grade 3–4 radiation toxicity after hypofractionation in the form of edema was observed in 18.2 % of patients, and post-radiation necrosis was observed in 13.4 % of patients. In the hypofractionation mode, the mean volume of the focus in the group with post-radiation toxicity was 22.7 cm<sup>3</sup>, while in the group without post-radiation toxicity it was 15.2 cm<sup>3</sup>.

**Conclusion:** Stereotactic radiotherapy for glioblastoma progression in radiosurgery and hypofractionation modes is an



effective and safe treatment option that leads to an increase in the duration of local tumor control. Repeating radiotherapy for distant glioblastoma progression significantly increases local control compared to local progression.

**Keywords:** glioblastoma; progression; radiosurgery; hypofractionation

**For citation:** Belyashova AS, Osinov IK, Kobayakov GL, Trunin YY, Zolotova SV, Antipina NA, Kostjuchenko VV, Golanov AV, Absalyamova OV, Pavlova GV. Radiosurgery and hypofractionated reirradiation in progression of hemispheric glioblastomas. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):452–461. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-452-461

### Сведения об авторах

*Беляшова Александра Сергеевна*, мл. науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>, [abelyashova@nsi.ru](mailto:abelyashova@nsi.ru).

*Осинов Иван Константинович*, врач-радиотерапевт центра «Гамма Нож», Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>, [iosinov@nsi.ru](mailto:iosinov@nsi.ru).

*Григорий Львович Кобяков*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) с группой Химиотерапевтическое лечение больных с опухолями ЦНС ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>, [gkobyakov@nsi.ru](mailto:gkobyakov@nsi.ru).

*Трунин Юрий Юрьевич*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения радиотерапии ЦНС ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, [ytrunin@nsi.ru](mailto:ytrunin@nsi.ru).

*Золотова Светлана Вячеславовна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>, [szolotova@nsi.ru](mailto:szolotova@nsi.ru).

*Антипина Наталья Анатольевна*, гл. мед. физик отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>, [nantipina@nsi.ru](mailto:nantipina@nsi.ru).

*Костюченко Валерий Валерьевич*, мед. физик АО «Деловой Центр Нейрохирургии», Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>, [VKostjuchenko@nsi.ru](mailto:VKostjuchenko@nsi.ru).

*Голанов Андрей Владимирович*, чл.-корр. РАН, заведующий отделением радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>, [golanov@nsi.ru](mailto:golanov@nsi.ru).

*Абсальмова Оксана Владиславовна*, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>, [Absalyamova@nsi.ru](mailto:Absalyamova@nsi.ru).

*Павлова Галина Валерьевна*, проф. РАН, д-р. биол. наук, заведующая лабораторией нейрогенетики и генетики развития Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, заведующая лабораторией при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>, [lkorochnik@mail.ru](mailto:lkorochnik@mail.ru).

*Belyashova Alexandra Sergeyevna*, Junior Researcher, Department of Radiotherapy, Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [abelyashova@nsi.ru](mailto:abelyashova@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>.

*Osinov Ivan Konstantinovich*, Radiation Oncologist, “Gamma Nozh” Center, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [iosinov@nsi.ru](mailto:iosinov@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>.

*Kobyakov Grigory Lvovich*, DSc (Med.), Leading Researcher, the 7th Department of Neurosurgery (Glial Tumors) with the “Chemotherapy for Patients with CNS Tumors” Group, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [gkobyakov@nsi.ru](mailto:gkobyakov@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>.

*Trunin Yuriy Yuryevich*, DSc (Med.), Leading Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [ytrunin@nsi.ru](mailto:ytrunin@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>.

*Zolotova Svetlana Vyacheslavovna*, PhD (Med.), Senior Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [szolotova@nsi.ru](mailto:szolotova@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>.

*Antipina Nataliya Anatolyevna*, Chief Medical Physicist, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [nantipina@nsi.ru](mailto:nantipina@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>.

*Kosjuchenko Valeriy Valeryevich*, Medical Physicist, LLC “Business Center of Neurosurgery”, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: VKostjuchenko@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>.

*Golanov Andrey Vladimirovich*, corresponding member of the RAS, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: golanov@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>.

*Absalyamova Oksana Vladislavovna*, PhD (Med.), Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: Absalyamova@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>.

*Pavlova Galina Valeryevna*, Professor of the RAS, DSc (Bio.), Head of the Laboratory of Neurogenetics and Developmental Genetics at the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: lkorochkin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>.