

Федеральное государственное автономное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Беляшова Александра Сергеевна

ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПРОГРЕССИЙ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Кобяков Григорий Львович

доктор медицинских наук Трунин Юрий Юрьевич

Москва – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Первичное лечение глиобластом	12
1.2 Молекулярно-генетические особенности прогрессирования глиобластом	17
1.3 Диагностика прогрессирования	27
1.4 Современные подходы к лечению прогрессий глиобластом	40
1.5 Резюме первой главы	64
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
2.1 Клинические характеристики пациентов.....	65
2.2 Нейровизуализационные методы обследования.....	73
2.3 Оценка функционального и неврологического статуса.....	76
2.4 Лучевая терапия.....	77
2.5 Статистический анализ данных	88
2.6 Резюме второй главы	91
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	93
3.1 Локализация и сроки прогрессии после комбинированной химиолучевой терапии	93
3.2 Беспрогрессивная выживаемость и локальный контроль.....	98
3.3 Оценка динамики по данным ПЭТ-КТ	104
3.4 Общая выживаемость	105
3.5 Неврологический статус пациентов и постлучевые осложнения	117
3.6 Результаты лечения пациентов в подгруппах	123
3.7 Результаты стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования.....	125
3.8 Сравнительный анализ результатов повторного лучевого лечения и повторного хирургического лечения в подгруппах	129
3.9 Неврологический статус и осложнения после повторного хирургического лечения.....	140
3.10 Алгоритм выбора тактики повторного лечения.....	143

3.11 Резюме третьей главы	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
ВЫВОДЫ	182
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	184
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	187
Приложение А	213
Приложение Б	215
Приложение В	218
Приложение Г	220
Приложение Д	221
Приложение Е	222

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глиобластома (ГБ) является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью центральной нервной системы [154]. По данным современных популяционных регистров, среднегодовая возраст-стандартизованная заболеваемость глиобластомой составляет около 3,3 случая на 100 000 населения [141]. В Российской Федерации в 2024 г. стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга (C71) составил 3,84 случая на 100 000 населения [14].

В связи с выраженным инфильтративным ростом тотальное удаление опухоли в большинстве случаев невозможно и у значительной части пациентов в течение первого года развивается прогрессирование заболевания [83, 184].

Большинство прогрессий (около 70–80%) возникают локально, в пределах 2–3 см от первичного очага [76]. Дистантные формы прогрессирования составляют около 20% случаев; вместе с тем при вовлечении субвентрикулярной зоны отмечается более высокая частота дистантного прогрессирования, достигавшая 43,8% в исследовании Adeberg et al. [25]. Потенциальное значение субвентрикулярных зон рассматривалось и с точки зрения лучевого лечения; в отдельных исследованиях оценивалась связь их облучения и дозовой эскалации с показателями опухолевого контроля [108]. Несмотря на применение стандартного лечения, включающего максимальную хирургическую резекцию с последующей химиолучевой терапией с темозоломидом, прогноз остается неблагоприятным: медиана общей выживаемости составляет 14–18 месяцев, 2-летняя выживаемость — около 25–30%, а 5-летняя — не превышает 5–7% [183, 184].

При развитии прогрессии возможны различные лечебные подходы, включая повторную хирургическую резекцию, системную терапию и повторное лучевое лечение [22, 133, 197]. Выбор тактики определяется клиническими характеристиками пациента, а также радиологическими и молекулярно-

генетическими особенностями опухоли [133, 197]. Наиболее значимыми прогностическими факторами, ассоциированными с улучшением выживаемости по литературным данным, являются высокий функциональный статус ($ИК \geq 70$), молодой возраст, небольшой объем опухоли, локализация вне функционально значимых зон, а также длительный интервал между первичным лечением и развитием прогрессирования [30, 52, 81, 120].

В ряде исследований показано, что неблагоприятный прогноз ассоциирован с особенностями распространения опухоли, включая контакт с желудочковой системой и эндимальное распространение, а также дистантный характер прогрессии, что сопровождается снижением выживаемости [25, 160, 195].

Повторная хирургическая резекция может быть выполнена у определенной группы пациентов и в ряде исследований ассоциирована с увеличением общей выживаемости, особенно при достижении значительного объема удаления опухоли, однако данные остаются противоречивыми в связи со смещением отбора пациентов [1, 28, 84, 131, 186].

Аналогично, применение системной терапии (включая бевацизумаб) может обеспечивать контроль заболевания, однако значимого увеличения общей выживаемости в большинстве исследований не продемонстрировано [77, 104, 157, 159, 188].

Повторная лучевая терапия в настоящее время рассматривается как один из перспективных методов лечения прогрессии глиобластомы как в комбинации с другими методами, так и в самостоятельном варианте [32, 95, 96, 169].

Использование стереотаксических методик, включая радиохимию и гипофракционированную лучевую терапию, позволяет подводить высокие дозы излучения к ограниченному объему опухоли при относительно низком риске повреждения окружающих тканей [70, 89, 92, 128]. По данным литературы, медиана общей выживаемости после повторного облучения составляет в среднем 8–12 месяцев у отобранной когорты пациентов [95, 96, 169].

Следует отметить, что риск постлучевых осложнений зависит от суммарной дозы, объема облучения и используемой методики. В ранних исследованиях

частота радионекроза достигала 20–40%, тогда как при использовании современных стереотаксических технологий она, как правило, не превышает 5–15% [123, 164, 173]. В связи с этим выбор режима облучения (радиохирургия, гипофракционирование или классическое фракционирование) должен осуществляться индивидуально [32, 95, 169].

Результаты применения стереотаксических методик, включая данные исследования RTOG 90-05, свидетельствуют о возможности относительно безопасного проведения радиохирургии при соблюдении критериев отбора пациентов и дозовых ограничений [174].

Степень разработанности темы исследования

Следует подчеркнуть, что большинство опубликованных исследований носит ретроспективный характер и включает группы пациентов с благоприятными прогностическими факторами, что ограничивает интерпретацию полученных результатов [30, 32, 95, 96, 169, 173].

Несмотря на накопленные данные об эффективности повторной лучевой терапии, в настоящее время отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, оптимальные режимы фракционирования и стандартизированный алгоритм лечения с учетом клинических и молекулярно-генетических характеристик опухоли [32, 95, 96, 169, 170, 197].

В связи с этим представляется актуальным проведение анализа эффективности повторной лучевой терапии, а также выявление факторов прогноза общей и беспрогрессивной выживаемости, что позволит оптимизировать подходы к лечению пациентов с прогрессией глиобластомы.

Единый стандарт лечения прогрессии глиобластомы отсутствует. Повторная лучевая терапия является одним из возможных методов лечения отобранных пациентов, однако её оптимальные показания, режимы и прогностические факторы эффективности остаются недостаточно определёнными, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность повторной лучевой терапии у пациентов с глиобластомой в составе комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить варианты локализации и сроки возникновения прогрессии глиобластом после проведенного комбинированного лечения.
2. Оценить показатели локального контроля, беспрогрессивной и общей выживаемости у пациентов с прогрессией глиобластом после проведения повторной лучевой терапии на фоне системного лечения.
3. Установить клинические факторы прогноза общей выживаемости у пациентов с прогрессией глиобластом после проведения повторной лучевой терапии на фоне системного лечения.
4. Оценить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с прогрессированием глиобластомы после повторного удаления на фоне системного лечения.
5. Оценить функциональные исходы и частоту постлучевых осложнений после проведения повторной лучевой терапии по поводу прогрессии глиобластомы.
6. Оценить функциональные исходы и осложнения после повторной операции по поводу прогрессии глиобластомы.
7. Провести сравнительный анализ результатов лучевого и хирургического лечения по поводу прогрессии заболевания.
8. Разработать алгоритм выбора тактики лечения у больных с прогрессией глиобластомы.

Научная новизна исследования

Впервые на клинической когорте пациентов с прогрессией супратенториальных глиобластом проведён комплексный анализ результатов повторной лучевой терапии в различных режимах фракционирования с учётом

типа прогрессии, функционального статуса и клинико-радиологических характеристик заболевания.

Определены прогностические факторы общей и беспрогрессивной выживаемости после повторного лучевого лечения, а также показана их зависимость от характера прогрессии опухоли.

Впервые разработан клинически обоснованный алгоритм выбора тактики повторного лечения, включающий дифференцированный подход к применению различных режимов лучевой терапии и альтернативных методов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

На основе анализа различных форм прогрессии глиобластом выявлены факторы прогноза выживаемости, выделены группы пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза для оптимизации стратегии лучевого лечения

Рекомендованы к применению различные режимы стереотаксического облучения прогрессии глиобластом, отработаны методики облучения на основе анализа эффективности и безопасности, с учетом современных химиотерапевтических подходов.

Разработаны подходы и алгоритм применения повторной лучевой терапии у пациентов с прогрессией глиобластомы.

Данная диссертация выполнялась при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2024-561 от 24.04.2024).

Методология и используемые методы исследования:

Дизайн работы – нерандомизированное одноцентровое ретро-проспективное когортное исследование на основе клинического регистра пациентов 18 лет и старше с прогрессией супратенториальных глиобластом. В исследование включены пациенты с первично диагностированными супратенториальными глиобластомами.

Осуществлялась регистрация анамнестических, клинико-инструментальных,

хирургических и катamnестических данных согласно разработанному протоколу исследования у пациентов, проходивших лечение во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2005 по 2024 год. С 2019 года материал собирался проспективно.

Контрольную группу составили пациенты с прогрессией глиобластомы, которым было выполнено повторное хирургическое вмешательство. С целью повышения сопоставимости групп проводилась стратификация пациентов по ключевым клинико-прогностическим параметрам, включая возраст, функциональный статус (ИК), объём прогрессии и интервал до прогрессирования.

В зависимости от задач исследования проводилось извлечение данных из регистра при помощи специализированных запросов с последующим формированием тематических таблиц и их статистической обработкой. При анализе полученных данных применялись методы обобщения, статистического и сравнительного анализов, табличные и графические методы визуализации данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная прогностическая модель, основанная на клинических и опухоль-ассоциированных факторах, позволяет стратифицировать пациентов с прогрессированием супратенториальной глиобластомы по ожидаемой общей выживаемости после повторной лучевой терапии.

2. Показатели локального контроля после повторной лучевой терапии различаются в зависимости от характера прогрессирования супратенториальной глиобластомы.

3. В исследованной когорте у отобранных пациентов статистически значимых различий в общей выживаемости после повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения не выявлено.

Достоверность и обоснованность результатов

Исследование выполнено на основе известных фактов и согласуется с современными представлениями и опубликованными данными по повторному

лучевому лечению у пациентов с прогрессией глиобластом. Приводится сравнение полученных в результате исследования данных с литературными данными. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых литературных источниках по данной тематике. Достаточный для анализа клинический материал, тщательный и всесторонний анализ клинико-морфологических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки материала свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Внедрение результатов в практику

Разработанные результаты исследования и рекомендации внедрены в клиническую практику работы отделения радиотерапии и 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Третьем Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием (Санкт-Петербург, Россия, 15 – 16.09.2017), XXII Российском онкологическом конгрессе, Крокус Экспо, (Москва, Россия, 13 – 15.11.2018), EANO Meeting 2019 (Лион, Франция, 19 – 22.09.2019), VII Moscow International Neurosurgical Forum “BASIC & APPLIED ASPECTS of TREATING PRIMARY BRAIN TUMORS” (GLIOMAS), (Москва, Россия, 13.12.2019–14.12.2019), VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, Россия, 21 – 27.06.2021), VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, Россия, 10 – 12.02.2023 г.); X съезде нейрохирургов России (Нижний Новгород, Россия 10 – 13.09.2024 г.), XIV Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы

и шеи (Москва, Россия, 28 – 29.05.2026); расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» и «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 9.06.2026 года.

Личный вклад соискателя

Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, сформирована база данных пациентов и выполнен анализ клинического материала; автор непосредственно участвовал в проведении лучевого лечения пациентов в качестве лечащего врача, осуществил статистическую обработку и научную интерпретацию полученных результатов, разработал прогностические модели, сформулировал выводы и практические рекомендации, а также подготовил к публикации основные результаты диссертационного исследования.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 печатных работы, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 7 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 статья - в зарубежном журнале (Frontiers in Oncology), 4 статьи – в иных научных рецензируемых журналах, 11 — тезисов в международных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах, иллюстрирована 56 рисунками и 48 таблицами, состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 6 приложений. Список литературы содержит 223 источника, из которых 23 отечественных и 200 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Первичное лечение глиобластом

Подходы к лечению глиобластомы существенно эволюционировали в течение последних десятилетий, что обусловлено развитием методов нейровизуализации, совершенствованием хирургических технологий и внедрением современных схем системной терапии [69, 171, 202, 213].

На ранних этапах (до 1990-х годов) основными методами лечения являлись хирургическое вмешательство и лучевая терапия, при этом диагностика основывалась преимущественно на данных компьютерной томографии (КТ), что ограничивало точность оценки распространенности опухолевого процесса и, соответственно, эффективность лечения [86, 199, 207].

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало ключевым этапом в развитии нейроонкологии, обеспечив значительное повышение точности диагностики и планирования лечения. В этот же период были разработаны критерии Макдональда (в настоящее время практически вытеснены критериями RANO), позволившие стандартизировать оценку ответа опухоли на проводимую терапию [119, 191, 205, 208]. Отечественный опыт комбинированного лечения глиобластом и оценки факторов прогноза также представлен в более ранних исследованиях А.В. Голанова и соавт. [8].

Существенный прорыв в лечении глиобластом связан с результатами рандомизированного исследования Stupp и соавт. (2005), в котором продемонстрировано достоверное увеличение общей выживаемости при применении комбинированной химиолучевой терапии с темозоломидом по сравнению с одной лучевой терапией [184]. Дальнейший анализ отдаленных результатов подтвердил устойчивость достигнутого эффекта, что позволило данному подходу стать стандартом лечения пациентов с глиобластомой [183]. В дальнейшем в рамках рандомизированного исследования также была изучена поддерживающая терапия переменными электрическими полями (Tumor Treating

Fields, TTFields) в сочетании с темозоломидом по сравнению с монотерапией темозоломидом [185].

В последующие годы были предприняты попытки улучшения результатов лечения за счет применения антиангиогенной терапии. В частности, использование бевацизумаба позволило достичь увеличения беспрогрессивной выживаемости и улучшения контроля симптомов заболевания, однако не сопровождалось значимым увеличением общей выживаемости [49, 77]. Одновременно было установлено существование феноменов псевдопрогрессии и псевдоответа, связанных с посттерапевтическими изменениями ткани мозга и сосудистой проницаемости, что существенно осложнило интерпретацию данных нейровизуализации [24, 41, 187, 189, 214]. Дополнительные трудности интерпретации нейровизуализации связаны с развитием радиационного некроза, который может имитировать прогрессирование опухоли и требует проведения дифференциальной диагностики с использованием современных методов визуализации [97, 164, 200].

В связи с этим были разработаны критерии RANO (2010), учитывающие не только изменения контрастируемой части опухоли, но и динамику сигнала в режимах T2/FLAIR, а также клинический статус пациента, что позволило повысить точность диагностики прогрессирования заболевания [208].

Параллельно развивались методы функциональной и молекулярной визуализации. Внедрение ПЭТ/КТ с аминокислотными радиофармпрепаратами (^{11}C -метионин, ^{18}F -фторэтилтирозин, ^{18}F -FDOPA) позволило повысить точность дифференциальной диагностики между истинной прогрессией опухоли и постлучевыми изменениями, что имеет принципиальное значение при выборе тактики лечения [27, 59, 109, 198].

Развитие стереотаксических технологий лучевой терапии и радиохирургии позволило подводить высокие дозы излучения к ограниченному объему патологического очага при минимальном воздействии на окружающие ткани [53, 89, 92, 95, 128, 169, 174]. Эффективность повторного облучения при прогрессии подтверждается и результатами современных исследований [20, 58, 93, 95, 120,

194]. Это создало предпосылки для внедрения повторной лучевой терапии как одного из методов лечения прогрессии глиобластомы.

В последние годы особое внимание уделяется молекулярно-генетическим характеристикам опухоли, включая IDH-статус, метилирование промотора MGMT и другим молекулярным маркерам; при этом IDH-статус является ключевым элементом современной молекулярной классификации WHO 2021, тогда как метилирование MGMT имеет главным образом прогностическое и предиктивное значение [40, 116, 118, 202, 209]. Однако их роль в выборе тактики лечения прогрессии опухоли, включая повторную лучевую терапию, остается недостаточно изученной.

Таким образом, эволюция подходов к лечению глиобластомы отражает переход от преимущественно анатомо-ориентированной диагностики к интеграции молекулярных и функциональных методов, что определяет необходимость дальнейшего развития персонализированных подходов к лечению прогрессии заболевания [27, 109, 116, 197, 202, 213].

В соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения с целью обеспечения комплексного подхода к лечению пациентов со злокачественными глиомами формируется нейроонкологическая команда с участием нейрохирургов, радиологов, онкологов и химиотерапевтов [15]. Если у пациента имеются клинические и радиологические признаки злокачественной астроцитарной или олигодендроглиальной опухоли, проводится хирургическое вмешательство с целью осуществления максимально возможной резекции [15]. Объем резекции должен быть подтвержден при помощи МРТ с контрастированием в течение 72 часов [15]. Если максимальная резекция опухоли сопряжена с высоким риском нарастания неврологической симптоматики, выполняется стереотаксическая или открытая биопсия [15].

После верификации диагноза стандартным подходом для глиобластом является комбинированная химиолучевая терапия с темозоломидом в дозе 75 мг/м² в режиме классического фракционирования (РОД 1,8–2 Гр) до СОД 59–60 Гр, с последующими 6–10 курсами темозоломида в дозе 150–200 мг/м²/сут в течение 5

дней каждые 28 дней [15]. Для пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) лучевая терапия может проводиться в режиме умеренного гипофракционирования (укороченным курсом); в этих случаях также может назначаться монотерапия темозоломидом в зависимости от статуса метилирования промотора гена MGMT [5, 15, 139]. Вопрос о назначении лучевой и химиотерапии ослабленным пациентам с низким индексом Карновского и/или признаками внутричерепной гипертензии, а также пациентам с распространённой опухолью решается индивидуально [15]. При этом учитываются ключевые прогностические факторы, включая возраст пациента, функциональный статус, выраженность неврологического дефицита и объем резекции опухоли. Значимость этих факторов была продемонстрирована в классическом анализе RTOG с использованием метода рекурсивного разбиения (RPA), позволившего выделить прогностические группы пациентов с различной общей выживаемостью в условиях первичного лечения, включая лучевую терапию [54].

Оконтуривание мишени осуществляется по данным МРТ в режимах T1, T1+Gd, T2, T2-FLAIR с толщиной срезов 3–5 мм, выполненной не более чем за 2 недели до начала лучевого лечения [15]. В соответствии с международными рекомендациями существует несколько различных подходов к оконтуриванию мишени, которые отражены в таблице 1 [15, 105, 135].

Таблица 1 - Оконтуривание мишени в соответствии с различными клиническими рекомендациями и опубликованными подходами

Протокол / центр	Фаза	Определение GTV	Определение CTV	Доза, Гр	Источник
RTOG (0825)	1	T1 + контраст + T2/FLAIR + послеоперационная полость	GTV + 2 см	46	[77]
	2	T1 + контраст + послеоперационная полость	GTV + 2 см	Буст 14	
ESTRO–EANO рекомендации	1	T1 + контраст + послеоперационная полость	GTV + 2–3 см (без отека)	60	[135]
MD Anderson	1	T1 + контраст + послеоперационная полость	GTV + 2 см	50	[46]
	2	GTV	без расширения	10	
EANO рекомендации 2021	1	T1 + контраст + послеоперационная полость	GTV + 1.5 см	60	[135, 202]
Современные	1–2	T1 + контраст	GTV + 0.5–1 см	46–60	[76, 126, 146]

В исследованиях, посвященных оценке результатов лечения пациентов с использованием ограниченных отступов CTV до 2 см, показано, что уменьшение краевых захватов не приводит к ухудшению выживаемости и не изменяет характер локализации прогрессии, при этом более 80% опухолей прогрессируют в пределах области высоких доз [76, 126, 146]. Например, в исследовании Paulsson [146] и соавт. при использовании различных размеров CTV (5, 10 и 15–20 мм) доля прогрессий в пределах области, получившей 60 Гр, составила 79%, 77% и 87% соответственно. При этом статистически значимых различий между группами по частоте прогрессий в зоне 60 Гр, 46 Гр, а также краевых очагов выявлено не было ($p=0,76$; $p=0,51$ и $p=0,73$ соответственно). Частота дистантного прогрессирования оставалась низкой во всех группах и составила 3%, 8% и 5%. Несмотря на ретро-проспективный характер исследования и потенциальное наличие селекционного смещения, полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от

величины краевого отступа преобладающим типом прогрессии остаётся продолженный рост опухоли в пределах высоких доз облучения.

Также значение биологически эффективной дозы для локального контроля глиом высокой степени злокачественности отмечено в исследованиях П.В. Даценко и соавт. Авторы показали, что при эквивалентной дозе по линейно-квадратичной модели ≥ 60 Гр медиана времени до локальной прогрессии составляла около 1,01 года, тогда как при более низком уровне дозы — около 0,5 года [11]. Полученные данные подчёркивают значение не только номинально предписанной суммарной дозы, но и фактически достигнутой биологической эффективности облучения и качества дозового покрытия мишени.

После окончания курса лучевой терапии пациентам выполняются контрольные МРТ через 2–4 недели, а затем каждые 2–3 месяца в течение 2–3 лет [15]. Раннее выявление прогрессирования важно, так как от этого во многом зависит успех последующего лечения. Стандартного подхода к лечению пациентов с прогрессией злокачественных глиом не существует. Возможными методами лечения являются повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия [15, 133, 197, 203]. Выбор тактики лечения при прогрессии глиобластомы, включая возможность повторного хирургического вмешательства, должен основываться на прогностических факторах, позволяющих оценить ожидаемую выживаемость пациентов [30, 81, 144].

1.2 Молекулярно-генетические особенности прогрессирования глиобластом

Современный подход к диагностике диффузных глиом, включая глиобластому, претерпел существенные изменения с внедрением молекулярно-генетических критериев в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения [16, 116, 209]. Одним из ключевых нововведений стало принципиальное разделение астроцитарных опухолей на основании статуса мутаций генов IDH1/IDH2 [116, 209].

В соответствии с последней редакцией классификации ВОЗ (WHO) термин «глиобластома» применяется исключительно к диффузным астроцитарным

опухолям с отсутствием мутаций IDH (IDH-wildtype) [116, 209]. Такие опухоли соответствуют CNS WHO grade 4 [116]. Наличие мутации IDH автоматически исключает диагноз глиобластомы; такие опухоли классифицируются как *astrocytoma, IDH-mutant, grade 4*, независимо от наличия некроза или микрососудистой пролиферации [116, 209]. Таким образом, определение IDH-статуса является обязательным элементом современной интегрированной диагностики по ВОЗ [116, 209].

Исторически до внедрения молекулярной классификации выделяли так называемые «первичные» и «вторичные» глиобластомы [103, 116]. При этом вторичные опухоли часто характеризовались наличием IDH-мутаций и более благоприятным прогнозом [103]. В современной классификации данный подход фактически упразднён, а соответствующие опухоли перераспределены в категорию IDH-mutant астроцитом высокой степени злокачественности [116, 209].

Эпидемиологические данные демонстрируют выраженную зависимость частоты IDH-мутаций от возраста пациентов [103, 116, 209]. Наиболее высокая распространённость мутаций наблюдается у лиц молодого и среднего возраста, тогда как у пациентов старше 60–70 лет их частота резко снижается и составляет менее 5%, достигая 1–2% у пациентов старше 75 лет. В популяции пожилых пациентов с *de novo* глиобластомой вероятность выявления IDH-мутации минимальна [103, 116, 209]. Редкая встречаемость мутации снижает практическое влияние на тактику лечения в данной группе пациентов, которая в большинстве случаев не зависит от данного маркера.

Тем не менее, несмотря на низкую частоту выявления мутаций IDH у пожилых пациентов, их определение сохраняет принципиальное значение для установления окончательного диагноза в соответствии с критериями WHO [116, 209]. Отказ от тестирования может привести к диагностическим ошибкам, особенно в случаях атипичного клинического течения, нестандартной радиологической картины или при наличии анамнеза ранее существовавшей диффузной глиомы [116, 202, 209].

По данным исследования Горайнова С.А. и коллег от 2017 года, мутантный

белок IDH1 R132H выявлен у 14 из 49 исследованных образцов (28,6%), однако достоверной разницы по беспрогрессивной выживаемости между IDH1-положительными и IDH1-wild type пациентами не было: примерно 40,8 против 44,1 мес, $p > 0,05$. Авторы поэтому не подтвердили прогностическое значение IDH1 в своей серии при иммуногистохимическом определении и указали на необходимость секвенирования [9].

Существенным дополнением современной классификации является возможность установления диагноза глиобластомы при отсутствии классических морфологических признаков IV степени злокачественности при наличии характерных молекулярных изменений [116, 209]. К таким изменениям относятся мутация промотора гена TERT, амплификация гена EGFR, а также хромосомный паттерн +7/-10 [116]. Наличие любого из указанных молекулярных маркеров при IDH-wildtype статусе позволяет классифицировать опухоль как глиобластому (CNS WHO grade 4) даже при гистологическом соответствии более низкой степени злокачественности [116, 209]. В исследовании Ма и соавт. (2020 г.), включавшем пациентов с глиобластомой IDH-wildtype, мутация промотора TERT и амплификация гена EGFR не продемонстрировали независимого прогностического значения. В то же время делеция CDKN2A/B была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Авторы отметили, что в данной когорте мутация промотора гена TERT и амплификация EGFR имели преимущественно диагностическое значение и не продемонстрировали независимого прогностического влияния [118]. Вместе с тем в других исследованиях оба молекулярных маркера ассоциировались с общей выживаемостью, однако их прогностическая значимость остается неоднозначной и, вероятно, зависит от сочетания с другими клиническими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли.

Таким образом, современная диагностика глиобластом основывается на интеграции морфологических и молекулярно-генетических данных [116, 209]. При этом статус IDH является первичным и определяющим фактором в алгоритме классификации [116, 209]. Несмотря на ограниченную прогностическую и

терапевтическую значимость в отдельных клинических ситуациях, особенно у пациентов пожилого возраста, определение IDH-статуса остаётся обязательным элементом диагностического процесса и ключевым критерием дифференциации опухолей высокой степени злокачественности [116, 202, 209].

Гистопатологические особенности глиобластомы демонстрируют высокую степень внутриопухолевой гетерогенности [42, 177, 179]. Геномные исследования дополнительно проиллюстрировали эту характеристику заболевания, описав локальные вариации в паттернах амплификации рецепторных тирозинкиназ [72, 177], а также широкий спектр соматических мутаций, подтипов экспрессии и эпигенетических различий в ГБ [42, 179]. Изменения TP53 рассматриваются как один из факторов, связанных с субклональной эволюцией глиобластомы, однако чёткая картина эволюции опухоли остаётся недостаточно изученной [94, 99, 100].

Результаты исследований подтверждают, что кластеры экспрессии генов, связанные с клинически различными молекулярными подтипами ГБ, могут сосуществовать в одной и той же опухоли как на стадии первично диагностированной, так и на стадии прогрессии глиобластомы [99, 100, 179].

Используя новый биоинформатический подход по данным секвенирования генома TCGA Andor et al. выявили в среднем 7 генетически различных субклонов на 1 образец первичной глиобластомы [31]. По определению, клональные мутации возникают на ранней стадии или до злокачественной трансформации и поэтому присутствуют во всех опухолевых клетках [31, 99]. Напротив, субклональные мутации возникают позже и присутствуют только в подмножестве опухолевых клеток [31, 99]. В соответствующей когорте было показано, что значительная часть соматических однонуклеотидных вариаций является клональной, а меньшая, но существенная доля — субклональной [31]. Авторы также отметили, что количество клональных, но не субклональных мутаций, увеличивалось с возрастом пациента [31].

Модели прогрессирования

Kim et al. выявили две модели прогрессирования, которые могут происходить

одновременно [99, 100]. В первом сценарии большие кластеры клональных мутаций в первичной опухоли исчезают при прогрессии [99, 100]. В данном варианте продолженный рост/прогрессия развивается из клеток «предков»: вследствие терапевтических вмешательств устраняются доминирующие клоны первичной опухоли, но сохраняются рефрактерные клетки-предшественники [100]. Такая клетка накапливает новые мутации и пролиферирует, превращаясь в очаг прогрессии опухоли [99, 100]. В этой модели общие мутации первичных и прогрессирующих опухолей происходят «унаследованы» от общего клона-предка, а дальнейшие изменения формируются уже после расхождения клональных линий [99, 100]. Таким образом, первичная опухоль и прогрессия могут существенно различаться по мутационному статусу [99, 100].

Вторая картина прогрессии характеризуется большим перекрытием между клональными мутациями первичных и прогрессирующих опухолей [99, 100]. Это позволяет предположить, что очаг развивается из остаточных опухолевых клеток после операции, то есть отдельные субклоны сохраняются на краю опухоли и возобновляют рост после терапии [100]. В целом эти паттерны хорошо согласуются с данными исследований Andor et al. и Kim et al. [31, 99, 100].

Эволюцию опухолевых клеток после терапии можно рассматривать как дарвиновский процесс клональной замены, при котором лечение удаляет уязвимые клетки и положительно отбирает резистентные клоны [99, 100].

Молекулярно-генетические особенности прогрессии в сравнении с первичной опухолью

Было показано, что экспрессия генов, абберрации генов и вариации числа копий существенно различаются между объёмом опухоли и её периферией, между гипоксическими и негипоксическими областями и между различными топографическими областями одной и той же опухоли [72, 179]. Таким образом, внутриопухолевая гетерогенность закономерно варьирует и между первичной, и прогрессирующей глиобластомой [99, 100, 179].

Данные о молекулярно-генетических различиях первичных опухолей и

очагов прогрессии остаются неоднозначными [31, 99, 100]. Andor et al. изучили данные секвенирования экзона 10 парных первичных и прогрессирующих опухолей из TCGA и показали, что среднее число опухолевых субклонов существенно не различалось между первичной и прогрессирующей опухолью [31]. При этом авторы обнаружили значимую линейную корреляцию между числом клональных мутаций и возрастом пациента [31]. Корреляции между возрастом и субклональными мутациями выявлено не было [31].

Были описаны три паттерна: 1) доминантные большие субклоны в первичной опухоли уменьшаются или исчезают при прогрессии; 2) доминантные субклоны переживают лечение и вновь появляются как доминантные в прогрессирующей опухоли; 3) меньшие субклоны переживают лечение и становятся доминантными при прогрессии [31, 99].

Несмотря на то, что значительная часть мутаций в негипермутированных опухолях общая для образцов, полученных при диагностике и при прогрессировании, доминантный клон на момент постановки диагноза обычно не является прямым предком доминантного клона при прогрессии [99]. У части пациентов с прогрессией ГБ наблюдаются клональные замены в ключевых драйверах [99]. Этот феномен затрагивает, в частности, EGFR, TP53 и PDGFRA [99]. Такой сценарий соответствует модели конвергентной эволюции [99].

Авторы также показали, что около двух третей пациентов демонстрируют различные транскрипционные подтипы при диагностике и прогрессировании [99]. Это, вместе с данными о сосуществовании разных подтипов в пределах одной опухоли, ставит под сомнение значимость основанной на экспрессии классификации как устойчивого прогностического маркера до прогрессии [99, 100, 179].

Коэффициент сохранения мутаций, то есть доля мутаций, общих для первичной и прогрессирующей опухоли, варьировал в широких пределах [99]. При этом он не коррелировал со многими клинико-молекулярными характеристиками, включая возраст, пол, подтип экспрессии, химиолучевую терапию, статус IDH1, MGMT, локализацию опухоли и тип мутаций-драйверов [99]. Единственным

исключением была связь между низким коэффициентом сохранения мутаций и дистантной прогрессией [99]. Дистантные очаги имели существенно меньшую долю общих мутаций с первичной опухолью, чем локальные [99].

Существование стволовых клеток глиомы рассматривалось как возможная основа радио- и химиорезистентности [34, 99, 100]. В части наблюдений очаг прогрессии, по-видимому, развивался из клетки-предка, тогда как в других случаях все клональные мутации первичной опухоли сохранялись при прогрессировании, что поддерживает модель клональной эволюции [99, 100].

Очень немногие гены были полностью клональными или полностью субклональными [99]. Однако большинство мутаций TP53 и PIK3CA/PIK3R1 были клональными, что указывает на их роль как ранних драйверных событий [99]. Напротив, рецепторные тирозинкиназы, такие как EGFR и PDGFRA, а также негативный регулятор пути PI3K/AKT PTEN, были более равномерно распределены между клональными и субклональными мутациями [99].

Чтобы идентифицировать генетические aberrации, связанные с субклональным прогрессированием, авторы сопоставили соматические мутации, изменения числа копий ДНК и клональные композиции [99]. Нарушения регуляции пути p53, в частности мутации TP53 и амплификация MDM2, были тесно связаны с увеличенной долей субклональных мутаций [99].

Сравнение экспрессии генов и белков в первичных глиобластомах и при прогрессировании

Сравнительные исследования парных первичных и очагов прогрессии образцов ГБ показали, что экспрессия и мутация онкогенов, а также экспрессия маркеров, связанных с резистентностью к терапии, могут существенно различаться между первичной и прогрессирующей опухолью [99, 122, 181]. В частности, сообщалось об изменении экспрессии MLH1, MSH2, MSH6, p53, EGFR, а также об изменениях метилирования и мутационного профиля MGMT, TP53, PTEN, CASP8 и других генов [90, 122, 180, 181]. Прямое сравнение первичных опухолей и очагов прогрессии может указывать на молекулярные изменения, связанные с

резистентностью к терапии прогрессирующих глиобластом. До недавнего времени было проведено лишь несколько таких исследований (Таблица 2).

Общим ограничением этих работ был предварительный отбор генов-кандидатов или белков на основе предполагаемой функции, ограниченная доступность парных образцов и, в ряде случаев, использование фиксированной в формалине ткани [122, 180, 181]. Тем не менее совокупность этих исследований показывает, что экспрессия и мутация онкогенов, а также экспрессия маркеров, связанных с терапевтической резистентностью, отличаются между первичной и прогрессирующей глиобластомой [122, 180, 181].

Таблица 2 - Сравнение экспрессии генов и белков в первичных глиобластомах и при прогрессировании

Автор	Число образцов	Гены/белки, которые исследовались	Ключевые выводы
Stark et al. [180]	84	MLH1, MSH2, MSH6	Экспрессия MLH1 ниже при прогрессии, экспрессия белков системы mismatch repair ассоциировалась с пролиферативной активностью
Stark et al. [181]	54	P53, MDM2, EGFR and MSH2	При прогрессии снижалась экспрессия p53 и MSH2; также изменялся профиль экспрессии MDM2 и EGFR
Martinez et al. [122]	32	CASP8, CASP3, CASP9, DCR1, DR4, DR5, TMS1, CDH1, CDH13, RASSF1A, BLU, CHFR, MGMT	CASP8 гиперметилирован при прогрессии
Martinez et al. [122]	40	TP53 and PTEN мутация, EGFR амплификация	Амплификация EGFR может возникать при прогрессии

Клональные и субклональные мутации в первичных опухолях и при прогрессии

При прогрессировании глиобластомы молекулярный профиль опухоли может изменяться вследствие клональной эволюции и терапевтического отбора. В

частности, при мутациях TP53 описано увеличение доли субклональных мутаций, что может быть связано с нарушением механизмов апоптоза и повышенной толерантностью опухолевых клеток к накоплению генетических повреждений [99, 143]. В опухолях с диким типом TP53 подобного увеличения субклональной изменчивости не наблюдалось [99].

Изменчивость в процессе прогрессирования характерна и для рецепторных тирозинкиназ. Вариант EGFRvIII может сохраняться, исчезать или появляться при прогрессировании, что указывает на его относительную нестабильность и возможное изменение под влиянием терапии [72, 99]. Изменение экспрессии EGFRvIII имеет значение и для таргетных иммунологических подходов: иммунологическое ускользание после пептидной вакцинации против EGFRvIII было описано у пациентов с глиобластомой [140, 156, 167].

Аналогичная клональная динамика описана для PDGFRA, что подтверждает возможность изменения отдельных драйверных событий в процессе эволюции опухоли [72, 99].

Статус метилирования MGMT также может быть связан с характером прогрессирования: в исследовании Brandes et al. у пациентов с неметилированным MGMT прогрессия в пределах поля облучения(in-field) или краевое прогрессирование наблюдалось у 85% пациентов, а в группе с метилированным MGMT такая локализация прогрессии отмечалась только у 57,9%. Различие было статистически значимым: $p=0,01$ [40].

В исследовании Drexler R. и коллег показано, что при прогрессии глиобластомы у 28,2% пациентов происходила смена доминирующего класса метилирования ДНК, преимущественно в сторону мезенхимального подтипа, что отражает выраженную молекулярную эволюцию опухоли в процессе прогрессирования [62].

Локальные и дистантные прогрессии

Была выявлена корреляция между низким коэффициентом сохранения мутаций и дистантным типом прогрессии опухоли [99]. Дистантные очаги имели

значительно меньшую долю общих мутаций с первичными опухолями по сравнению с локальными [99]. На основании этих результатов авторы предположили, что дистантные очаги действительно происходят от исходной опухоли, но формируются из опухолевых клеток, которые диффузно распространились на ранних стадиях заболевания [99].

Эти данные указывают на потенциальную необходимость повторной биопсии и повторного молекулярного профилирования дистантно прогрессирующих опухолей, особенно при планировании таргетной терапии [99, 100]. Аналогичный подход может быть оправдан и при локальных прогрессиях, поскольку их клональная структура также способна существенно изменяться в процессе прогрессии [99, 100].

Молекулярные подтипы глиобластом

Хотя пронеуральный и мезенхимальный подтипы ГБ были идентифицированы как в первично диагностированных, так и в прогрессирующих опухолях, имеющиеся данные не подтверждают гипотезу о том, что переход от пронеурального к мезенхимальному подтипу является универсальным транскриптомным признаком прогрессирования [99, 100, 179].

Внутриопухолевая гетерогенность транскриптомных паттернов, вероятно, отражает пространственную организацию опухоли и наличие биологически различных клеточных популяций [72, 100, 179].

На основании данных о внутриопухолевой неоднородности было подсчитано, что для выявления большей части мутационных изменений в ГБ может потребоваться несколько биопсий [179]. Однако практическая реализация такого подхода в клинике, особенно при прогрессировании, крайне затруднена [100].

Гипермутация как субклональный процесс

Hunter et al. и Johnson et al. описали феномен гипермутации, индуцированной лечением темозоломидом, при прогрессировании глиобластом [90, 94]. Большинство таких мутаций были субклональными [94]. Это подтверждалось

анализом независимо секвенированных биопсий из одной и той же гипермутированной прогрессирующей опухоли [94].

Гипермутированные опухоли демонстрировали очень большое количество клональных и/или субклональных мутаций [90, 94]. При этом изменения в таких генах-драйверах, как TP53, EGFR, CDKN2A, могли присутствовать при первичной диагностике, но отсутствовать при прогрессировании или заменяться альтернативными вариантами по мере прогрессии [94].

Было показано, что множественные гены системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК, включая MSH2, MSH6, MLH1, могут мутировать в прогрессирующих опухолях после лечения алкилирующими агентами [90, 94, 217]. Особенно значимы данные о том, что мутации MSH6 возникают во время терапии темозоломидом и способствуют формированию резистентности к нему [90, 217].

Влияние лучевой терапии на эволюцию опухоли

После фракционированного облучения в ортотопических ксенотрансплантатах, инициированных глиобластомными стволоподобными клетками, наблюдалось выраженное снижение клонального разнообразия, тогда как *in vitro* аналогичного эффекта не выявлено [124]. Это указывает на радиационно-индуцированный отбор опухолевых субпопуляций и роль микроокружения мозга в формировании данного эффекта. Лучевая терапия, таким образом, может оказывать селективное давление и изменять эволюционную траекторию опухоли [124].

Следует отметить, что уменьшение числа выявляемых мутаций в облучённых ксенотрансплантатах контрастирует с гипермутацией, описанной для опухолей после темозоломида [90, 94, 124, 217].

1.3 Диагностика прогрессирования

Оценка ответа и прогрессирования при глиобластоме

Для стандартизации оценки ответа на лечение и прогрессирования опухоли в нейроонкологии была разработана система критериев Response Assessment in

Neuro-Oncology (RANO), первоначально ориентированная на глиомы высокой степени злокачественности [17, 208]. В дальнейшем, с накоплением данных и развитием методов нейровизуализации, подходы к оценке терапевтического ответа были пересмотрены, что привело к формированию обновлённых критериев RANO 2.0 (2023), которые в настоящее время рассматриваются как наиболее актуальные для взрослых пациентов с диффузными глиомами, включая глиобластому [212].

В 1977 году Levin et al. предложили один из первых систематизированных подходов к оценке ответа на химиотерапию у пациентов с опухолями головного мозга, включающий клинические и инструментальные параметры [112]. В данном исследовании для оценки ответа на химиотерапию использовалась комплексная характеристика, включающая клинический статус пациента, данные инструментальных методов визуализации, а также необходимость применения кортикостероидов [112].

В дальнейшем также оценка ответа на лечение базировалась на критериях RECIST и критериях Макдональда [66, 119]. Критерии RECIST, широко применяемые в экстракраниальной онкологии, используют одномерные измерения опухоли и обладают ограниченной применимостью при глиомах вследствие их инфильтративного характера роста [66, 119]. В свою очередь, критерии Макдональда, предложенные в 1990 году, основываются на двухмерной оценке размеров контрастирующихся очагов (произведение максимальных перпендикулярных диаметров), а также учитывают клинический статус пациента и дозу кортикостероидов [119].

С внедрением антиангиогенной терапии, в частности бевацизумаба, стало очевидно, что снижение накопления контрастного вещества не всегда отражает истинное уменьшение опухолевой массы [33]. Этот феномен получил название «псевдоответ» [33] и связан с изменением проницаемости сосудов, а не с уменьшением опухолевого объёма. Частота псевдоответа при глиобластоме на фоне антиангиогенной терапии, в частности бевацизумабом, составляет приблизительно 20–60%, что связано с нормализацией сосудистой проницаемости и снижением контрастного усиления без уменьшения опухолевой клеточной массы

[33].

Таким образом, оба подхода имеют существенные ограничения при оценке глиобластомы, в частности, неспособность адекватно учитывать неконтрастируемые очаги и дифференцировать истинное прогрессирование от псевдопрогрессии. Эти ограничения обусловили разработку критериев RANO, которые в настоящее время рассматриваются как более адекватный инструмент оценки ответа при глиомах.

Согласно критериям RANO (2010) прогрессирование определяется при наличии любого пункта из следующих [208]:

- увеличение более чем на 25% суммы произведений перпендикулярных диаметров контрастирующейся части опухоли по сравнению с наименьшим размером опухоли, полученным либо на исходном уровне, либо с наилучшим ответом после применения кортикостероидов;
- значительное увеличение неконтрастирующихся очагов опухоли в режиме T2 / FLAIR при стабильных или возрастающих дозах кортикостероидов по сравнению с исходным сканированием или наилучшим ответом после начала терапии, не вызванным сопутствующими событиями (например, лучевой терапией, демиелинизацией, ишемическим повреждением, инфекцией, эпилептическими приступами, послеоперационными изменениями или другими лечебными эффектами);
- любой новый очаг;
- значимое клиническое ухудшение, несвязанное с другими причинами, кроме, вызванных наличием опухоли (например, с побочными эффектами лекарств, осложнениями терапии, цереброваскулярными событиями, инфекциями, эпилептическими приступами из-за пропуска приема противосудорожных препаратов и т. д.) или изменениями в дозе кортикостероидов;
- смерть или ухудшение состояния; или значимое прогрессирование неизмеримого очага.

Стабилизация подтверждается при наличии всех перечисленных пунктов:

- не соответствует критериям полного, частичного ответа или

прогрессированию;

- стабильные неконтрастирующихся (T2 / FLAIR) очаги при той же или более низкой дозе кортикостероидов по сравнению с исходным сканированием. В случае, если доза кортикостероидов была увеличена для появления новых симптомов и признаков без подтверждения прогрессирования заболевания по данным нейровизуализации, и последующая визуализация подтверждает, что увеличение кортикостероидов было необходимо из-за прогрессирования заболевания, последним сканированием, которое, как считается, отражает стабилизацию, будет сканирование, выполненное, когда доза кортикостероидов была эквивалентна исходной дозе.

Частичный ответ включает все следующее:

- $\geq 50\%$ снижение по сравнению с исходным уровнем суммы произведений перпендикулярных диаметров всех измеряемых контрастирующихся очагов, сохраняющихся в течение не менее 4 недель;
- отсутствие прогрессирования неизмеримого заболевания; нет новых очагов;
- стабильные или улучшенные неконтрастирующихся (T2 / FLAIR) очаги при такой же или более низкой дозе кортикостероидов по сравнению с исходным сканированием; доза кортикостероидов во время оценки сканирования не должна быть больше, чем доза во время базового сканирования;
- клиническая стабилизация или улучшение.

Полный ответ, все следующее:

- полное исчезновение всех поддающихся измерению и неизмеримых очагов, сохраняющихся не менее 4 недель;
- нет новых очагов;
- стабилизация или уменьшение неконтрастирующихся (T2 / FLAIR) очагов;
- отсутствие приема кортикостероидов (или принимать только физиологические заместительные дозы);
- клиническая стабилизация или улучшение.

RANO 2.0 - обновлённые в 2023 году критерии оценки ответа опухолей ЦНС (прежде всего глиом) на лечение, которые интегрируют и уточняют подходы,

предложенные в RANO/mRANO/iRANO [212]. Подробно критерии рассмотрены в таблице 3.

Таблица 3 - Критерии оценки ответа на лечение (по RANO)

Критерий	CR (полный ответ)	PR (частичный ответ)	SD (стабилизация)	PD (прогрессия)
Контрастируемая опухоль (T1+Gd)	Полное исчезновение	$\downarrow \geq 50\%$ (SPD)	Ни PR, ни PD	$\uparrow \geq 25\%$ (SPD)
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Есть $\rightarrow$ PD
T2/FLAIR	Стабильно/улучшение	Стабильно/улучшение	Стабильно	Значимое $\uparrow$ (особенно IDH-mutant)
Клинический статус	Стабилен или лучше	Стабилен или лучше	Стабилен	Ухудшение (не объяснено иным)
Стероиды	Не принимает	$\downarrow$ или стабильно	Стабильно	Часто $\uparrow$ (в контексте ухудшения)
Подтверждение	Не требуется	Обычно требуется (в исследованиях)	Нет	≤ 12 нед после ЛТ требуется подтверждение при клинической стабильности

В качестве базовой точки отсчёта рекомендуется использовать МРТ, выполненную через 4 недели после завершения лучевой терапии. В течение первых 12 недель после химиолучевого лечения, когда риск псевдопрогрессии наиболее высок, диагностика прогрессирования требует осторожности и, как правило, подтверждения при повторной МРТ не ранее чем через 4 недели, за исключением случаев явного клинического ухудшения или появления новых очагов вне зоны облучения. Кроме того, критерии подчёркивают необходимость подтверждения прогрессирования повторной визуализацией, особенно в ранние сроки после лечения [212]. Прогрессирование определяется совокупностью радиологических и клинических признаков, включая увеличение контрастирующейся опухоли, появление новых очагов и клиническое ухудшение [212]. При этом современные рекомендации подчёркивают необходимость интерпретации данных с учётом времени после лечения и применяемой терапии [212].

Оценка псевдопрогрессии у пациентов с глиобластомой

Псевдопрогрессия представляет собой транзиторное увеличение контрастирования после химиолучевой терапии, обусловленное постлучевыми изменениями, а не истинным ростом опухоли [41, 187, 189]. Наиболее часто данный феномен наблюдается в первые 3 месяца после завершения лечения [41, 187, 208].

Частота псевдопрогрессии у пациентов с глиобластомой после химиолучевой терапии по данным разных авторов варьирует от 15% до 40%, достигая в среднем около 36% согласно метаанализу Abbasi et al. [24, 41, 208]. Дифференциация псевдопрогрессии и истинного прогрессирования остаётся сложной задачей, поскольку стандартная МРТ имеет ограниченную специфичность [24, 41, 189].

Морфологические исследования показывают, что в значительной части случаев выявляется «смешанная» картина, включающая сочетание жизнеспособной опухолевой ткани и постлучевых изменений [125]. В связи с этим современные рекомендации предлагают динамическое наблюдение и использование дополнительных методов визуализации перед изменением терапии [41, 212]. Таким образом, в течение первых 3 месяцев после завершения лучевой терапии, когда «псевдопрогрессия» наиболее распространена, диагноз прогрессирования требует подтверждения, за исключением случаев появления новых очагов вне поля облучения, однозначного клинического ухудшения или подтверждения при морфологической верификации. Дифференциальная диагностика псевдопрогрессии и ранней истинной прогрессии в сроки до 3 месяцев после лучевой терапии остаётся сложной клинической и нейровизуализационной задачей. По данным литературы, у значительной доли пациентов с признаками раннего прогрессирования по данным МРТ в первые месяцы после химиолучевой терапии данные изменения соответствуют псевдопрогрессии. В различных исследованиях доля псевдопрогрессии в этой группе может достигать 30–50%, а в отдельных наблюдениях — более высоких значений [24, 41, 187, 189].

Псевдопрогрессия представляет собой комплекс радиоиндуцированных изменений, возникающих в результате воздействия лучевой терапии на опухолевую и перитуморальную ткань головного мозга. В основе данного

феномена лежит повреждение эндотелиальных клеток микрососудистого русла, приводящее к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и повышению его проницаемости. Это обуславливает экстравазацию контрастного вещества и формирование участков контрастного усиления, имитирующих опухолевую прогрессию при магнитно-резонансной томографии [24, 41, 125, 189].

Существенную роль играют постлучевые воспалительные реакции, сопровождающиеся активацией микроглии, инфильтрацией иммунокомпетентных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов. Данные процессы способствуют развитию вазогенного отёка, демиелинизации и некротических изменений в тканях мозга [41, 107, 125]. Дополнительным фактором является усиление цитотоксического эффекта химиолучевой терапии (в частности, темозоломида), особенно у пациентов с метилированием промотора гена MGMT, что ассоциировано с более высокой частотой псевдопрогрессии [41, 107, 189].

По данным Melguizo-Gavilanes et al [125] совпадение рентгенологической интерпретации и последующей морфологической верификации псевдопрогрессии наблюдалось только в 32% случаев (11/34). (95% ДИ 19–49%.) У значительной части пациентов наблюдалась гистологически «смешанная» картина с сочетанием наличия активной опухолевой ткани и постлучевыми явлениями [125].

Псевдопрогрессия радиологически проявляется увеличением или появлением контрастного усиления в первые 3 месяца после лучевой терапии с последующей стабилизацией или регрессом без изменения лечения [41, 107, 125, 208]. Псевдопрогрессия также сопровождается развитием вазогенного отёка, обусловленного нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и постлучевыми воспалительными изменениями [41, 107, 125]. На МРТ это проявляется усилением сигнала на T2/FLAIR, что может имитировать опухолевую инфильтрацию. В отличие от истинного прогрессирования, данные изменения носят транзиторный характер и могут регрессировать на фоне наблюдения или противоотёчной терапии [41, 107, 125].

В различных исследованиях подходы к диагностике псевдопрогрессии остаются неоднородными, что затрудняет сопоставление результатов и

интерпретацию полученных данных. В ряде работ для подтверждения псевдопрогрессии требуется длительное наблюдение с регистрацией стабилизации или уменьшения очага в течение не менее 6 месяцев, тогда как в других исследованиях используются более короткие интервалы — до 2 месяцев после первого контрольного МРТ-исследования по завершении лучевой терапии. Подобная вариабельность критериев может приводить как к гипердиагностике, так и к недооценке данного феномена [24, 41, 107, 189] (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Алгоритм для избежания ложной оценки (псевдо)прогрессии (адаптировано по Wen et al., 2010; Wen et al., 2017)

Дополнительные сложности связаны с отсутствием единообразных клинических критериев диагностики. В ряде исследований допускается клиническое ухудшение при псевдопрогрессии, связанное с выраженными постлучевыми изменениями и отёком, тогда как в других ухудшение неврологического статуса рассматривается как аргумент в пользу истинного прогрессирования заболевания [41, 107, 208]. Такая неоднородность критериев снижает сопоставимость результатов исследований и затрудняет их применение в клинической практике.

Таким образом, существующая гетерогенность диагностических подходов подчёркивает необходимость стандартизации критериев псевдопрогрессии, в частности с учётом обновлённых рекомендаций RANO 2.0, а также комплексной оценки, включающей данные нейровизуализации, клинический статус и динамическое наблюдение [107, 208, 212].

В некоторых исследованиях изучалась связь между развитием псевдопрогрессии и выживаемостью пациентов. В ретроспективном исследовании Kucharczyk et al., включившем 130 пациентов с глиобластомой, частота псевдопрогрессии составила 15% по критериям RANO, 19% по критериям Макдональда и 23% по критериям RECIST [107]. Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 13,6 месяца от даты установления диагноза и 9,8 месяца при отсчёте от второго постлечебного МРТ-исследования. При этом ни одни из использованных критериев не позволили статистически значимо различить общую выживаемость между группами ответа на лечение, стабилизации и псевдопрогрессии. Определённая по RANO псевдопрогрессия характеризовалась тенденцией к лучшей общей выживаемости по сравнению со стабилизацией заболевания (HR 0,70; 95% ДИ 0,35–1,42), однако различия не достигли статистической значимости. Аналогично, прогрессирование по RECIST статистически значимо не отличалось от стабилизации заболевания по показателям общей выживаемости (HR 1,65; 95% ДИ 0,89–3,06) [107].

Использование ПЭТ/КТ при диагностике прогрессирования

ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -FDG) имеет ограниченную диагностическую ценность при глиобластоме из-за высокой физиологической активности коры головного мозга. В то же время ПЭТ с аминокислотными радиофармпрепаратами (^{11}C -метионин, ^{18}F -фторэтилтирозин, ^{18}F -FDOPA) демонстрирует более высокую точность в дифференциации прогрессирования и посттерапевтических изменений [27, 109, 142, 198, 222]. Эти методы позволяют оценивать метаболическую активность опухоли и используются в сложных диагностических случаях [27, 109, 198].

Современные метаанализы показывают, что аминокислотный ПЭТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью (до 85–90%) при диагностике [65] и при прогрессии глиом [59, 142, 198, 200, 222] (Таблица 4).

Таблица 4 - Диагностическая эффективность аминокислотной ПЭТ в дифференциальной диагностике прогрессии

Исследование	Выборка (n)	Трейсер	Чувствительность	Специфичность	Основной вывод
Ouyang et al., 2023 [142]	1025 пациентов, 20 исследований	PET, включая FET, MET, FDOPA, FDG	0,86	0,84	PET обладает высокой точностью при дифференциации псевдопрогрессии и истинного прогрессирования
Ouyang et al., 2023 [142]	подгруппа исследований	^{18}F -FET	0,80	0,81	TBR _{max} и TBR _{mean} являются информативными параметрами ^{18}F -FET PET
Deng et al., 2013 [59]	Метаанализ из 17 исследований	^{11}C -MET	0,87	0,81	^{11}C -MET PET обладает высокой диагностической эффективностью при выявлении прогрессии глиом

Комбинация МРТ и ПЭТ повышает диагностическую точность по сравнению с использованием одного метода [145].

По данным метаанализа Deng et al. [59], совокупная чувствительность ПЭТ с ^{11}C -метионином при диагностике прогрессии глиом разной степени злокачественности составила 0,87, а специфичность — 0,81.

Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют сопоставимые показатели диагностической точности аминокислотной ПЭТ при дифференциации псевдопрогрессии и истинного опухолевого роста. Так, в метаанализе Ouyang et al. (2023) показано, что методы метаболической визуализации обладают высокой точностью при разграничении посттерапевтических изменений и прогрессии опухоли [142]. В последующих работах и рекомендациях Galldiks et al., 2023; Albert

et al., 2024 подчёркивается ключевая роль аминокислотной ПЭТ, что привело к разработке критериев PET RANO для стандартизации оценки ответа [26, 27, 109]. Более новые обзоры (2024–2025) подтверждают высокую чувствительность и специфичность метода, а также его преимущество в клинически сложных случаях, когда данные МРТ являются неоднозначными [155, 222]. По данным различных исследований, чувствительность метода составляет порядка 80–90%, а специфичность — 70–85% [142, 155, 222]. При этом результаты, полученные в более ранних метаанализах, остаются актуальными и подтверждаются современными исследованиями, что свидетельствует о стабильной диагностической ценности метода. При использовании аминокислотной ПЭТ (в частности, ^{18}F -FET) для дифференциальной диагностики псевдопрогрессии и истинного прогрессирования широко применяется показатель отношения накопления радиофармпрепарата в опухоли к неизменённому веществу мозга (tumor-to-brain ratio, TBR). Значения TBR менее 1,6–1,8 чаще соответствуют посттерапевтическим изменениям, тогда как значения выше 2,0–2,5 ассоциированы с активным опухолевым ростом [109, 155, 198]. Пограничные значения требуют динамического наблюдения и сопоставления с данными МРТ. Однако пороги очень чувствительны к методике, реконструкции, ROI и выбранному трассеру, так что это ориентировочные, а не универсальные значения.

Аминокислотная ПЭТ с использованием ^{18}F -фторэтилтирозина (^{18}F -FET) и ^{11}C -метионина (^{11}C -MET) обладает сопоставимой диагностической точностью в дифференциации псевдопрогрессии и истинного опухолевого роста [65, 198]. Однако ^{18}F -FET имеет ряд практических преимуществ, включая более длительный период полураспада, что обеспечивает его более широкую доступность и возможность выполнения динамических исследований [109, 198]. Ранее считалось, что динамический анализ накопления радиофармпрепарата при ^{18}F -FET-ПЭТ позволяет дополнительно повысить диагностическую точность, поскольку ранний пик накопления характерен для опухолевого роста, тогда как при псевдопрогрессии наблюдается более медленное и постепенное накопление [152]. Помимо диагностической роли, изучалось прогностическое значение накопления ^{18}F -FET: в

частности, оценивалось влияние послеоперационного предлучевого накопления радиофармпрепарата на прогноз пациентов с глиобластомой, получавших химиолучевую терапию [151].

Несмотря на высокую диагностическую ценность, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в том числе с использованием аминокислотных радиофармпрепаратов, имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования.

Одним из ключевых факторов, влияющих на точность ПЭТ, является эффект частичного объёма (partial volume effect), обусловленный ограниченным пространственным разрешением метода. При размерах очагов, сопоставимых с разрешающей способностью ПЭТ (менее 5–7 мм), происходит занижение измеряемой метаболической активности, что может приводить к недооценке опухолевого процесса [67, 178].

Особые трудности возникают при оценке перивентрикулярных зон. Наличие ликвора, не накапливающего радиофармпрепарат, приводит к снижению регистрируемого сигнала вследствие эффекта «разбавления», что может сопровождаться уменьшением значений SUV и TBR. Дополнительно в данных областях выражен эффект смешения сигналов (spill-over) от различных типов тканей, что затрудняет точное определение границ патологического очага и выбор области интереса (ROI) [67, 87, 178].

Существенным ограничением является зависимость количественных показателей ПЭТ от методики измерения. Выбор размера и расположения ROI, а также параметры реконструкции изображений могут влиять на значения SUV и TBR, снижая воспроизводимость результатов [38, 67, 87].

Дополнительные сложности связаны с физиологическим накоплением радиофармпрепарата в тканях мозга, особенно при использовании ^{18}F -FDG, что может снижать контраст между опухолью и окружающим веществом мозга. Хотя аминокислотные радиофармпрепараты (^{18}F -FET, ^{11}C -MET) обладают более благоприятным соотношением сигнал/фон, они также не лишены ограничений, включая вариабельность накопления и зависимость от биологических

характеристик опухоли [74, 75, 109, 198].

Наконец, интерпретация ПЭТ-данных может быть затруднена вследствие посттерапевтических изменений, таких как радиационный некроз, воспаление и отёк, которые способны имитировать опухолевую активность или, напротив, маскировать её [74, 109, 142]. Имеются данные из современных работ о том, что TBR при постлучевых и воспалительных изменениях может достигать значения в 2,5, при этом аминокислотные радиофармпрепараты (^{18}F -FET, ^{11}C -MET) обладают сопоставимой диагностической точностью [65, 198], однако в отдельных исследованиях сообщается о более высокой специфичности ^{18}F -FET [142, 155, 222]. Это требует комплексной оценки с использованием данных магнитно-резонансной томографии и клинической картины.

Таким образом, несмотря на высокую информативность, ПЭТ должна рассматриваться как часть мультидисциплинарного подхода, а её результаты — интерпретироваться с учётом физических ограничений метода, анатомических особенностей и клинического контекста.

Локализация прогрессии относительно области первичного лучевого лечения

Типы прогрессии классифицировали в соответствии с общепринятой схемой анализа паттернов прогрессирования относительно изодозной линии лучевой терапии [45, 76, 113, 126, 199]: центральная — более 95% объема очага в пределах 60 Гр изодозной линии, «in-field» — 80–95%, краевая — 20–80%, дистантная — менее 20%.

В исследовании Kim et al. [101], включавшем 82 пациента с первично выявленной глиобластомой после комбинированной химиолучевой терапии, прогрессирование заболевания было выявлено у 68 пациентов. Среди них у 30 пациентов (44,1%) наблюдался центральный тип прогрессирования, у 6 (8,8%) — «in-field» прогрессия, у 16 (23,5%) — краевая и у 16 (23,5%) — дистантная. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 8,4 месяца (95% ДИ 7,3–11,0), а медиана общей выживаемости — 18,7 месяцев (95% ДИ 13,1–25,3) [76].

У пациентов с дистантной прогрессией отмечалась тенденция к увеличению медианы беспрогрессивной выживаемости по сравнению с локальными прогрессиями: 11,1 месяцев (95% ДИ 5,0–26,8) против 7,3 месяцев (95% ДИ 5,8–11,2; $p = 0,12$), однако различия не достигали статистической значимости. Достоверных различий в общей выживаемости выявлено не было [101].

В работах отечественных авторов также показано, что основным типом прогрессирования является центральный [4, 6, 23]. В современных исследованиях показано, что частота дистантного (нелокального) прогрессирования при глиобластоме варьирует в широких пределах (примерно 13–55%) и чаще наблюдается на более поздних этапах заболевания, что, вероятно, отражает естественное течение опухолевого процесса и увеличение продолжительности жизни пациентов, а не прямое влияние локального лечения [50, 160, 195].

В исследовании Chiranth и соавт. (2025) дистантное прогрессирование глиобластомы наблюдалось у 22% пациентов. Независимыми факторами, ассоциированными с более коротким временем до дистантного прогрессирования, были метилированный промотор MGMT, мультицентрический характер опухоли и нарушения гена NF1 [50].

1.4 Современные подходы к лечению прогрессий глиобластом

Хирургическое лечение

Повторное хирургическое лечение рассматривается как одна из возможных лечебных опций при прогрессировании глиобластомы, однако его применение ограничено строгими критериями отбора пациентов [28, 84, 131, 170, 197]. Повторная резекция может быть рассмотрена лишь у ограниченной части пациентов: по данным обзоров, кандидатами на хирургическое лечение являются около 20–30% пациентов с прогрессией глиобластомы [131, 197]. В исследовании Mut M. et al. (2025), включавшем пациентов с прогрессией глиобластомы, из 102 пациентов, соответствовавших критериям включения, 32 была выполнена повторная резекция, тогда как 70 пациентов отказались от хирургического вмешательства [131].

Даже среди пациентов, соответствующих критериям отбора, ожидаемый выигрыш в выживаемости остаётся ограниченным: медиана общей выживаемости после операции по поводу прогрессии глиобластомы составляет 6–13 месяцев [81, 131, 144, 186]. При этом у большинства пациентов в отобранных когортах отмечается сохранение стабильного неврологического статуса, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности вмешательства [28, 81, 131]. Более подробные результаты ключевых исследований по повторному хирургическому лечению прогрессии глиобластом за последние 10 лет указаны в приложении А.

В то же время в отдельных исследованиях повторная резекция ассоциировалась с более высокими показателями выживаемости у определенных категорий пациентов, при этом результаты существенно зависели от функционального статуса, объёма и полноты резекции и других факторов отбора [30, 81, 84]. Так в исследовании Mut M. и соавт. (2025), выполненном на высокоселектированной когорте пациентов с прогрессией глиобластомы, медиана общей выживаемости от верификации у пациентов, подвергшихся повторной резекции, составила 23,9 мес. по сравнению с 9,2 мес. у пациентов без повторного хирургического вмешательства. При этом среди повторно оперированных пациентов отсутствие остаточной контрастирующей опухоли ассоциировалось с увеличением медианы общей выживаемости до 19,3 мес. по сравнению с 10,1 мес. при наличии остаточной опухолевой ткани [131]. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом строгого отбора пациентов для повторного хирургического лечения и связанного с этим возможного селекционного смещения, как например в исследовании Darwish и коллег [55].

Предикторы увеличения выживаемости после повторной операции

Ключевыми факторами, ассоциированными с благоприятным исходом по литературным данным, являются молодой возраст, высокий функциональный статус, возможность достижения полной резекции, локализация опухоли вне функционально значимых зон головного мозга, большой интервал после первой

операции [30, 81, 84, 144]. В таблице 5 отражены основные факторы, которые встречаются в литературных данных. Уровень доказательности 3 по OCEBM 2011 соответствует данным нерандомизированных контролируемых когортных исследований.

Таблица 5 - Прогностические факторы исходов при продолженном росте глиобластомы (по данным литературы)

Фактор	Характер влияния	Уровень доказательности (OCEBM 2011)	Основные источники
Степень резекции (GTR против STR*)	Полная резекция достоверно увеличивает общую выживаемость	3	[35, 97, 131, 186]
Функциональный статус (ИК ≥ 70)	Высокий ИК ассоциирован с лучшей выживаемостью	3	[30, 81, 84, 131]
Объём опухоли	Большой опухолевый объём ассоциирован с большей вероятностью остаточной опухолевой ткани и менее благоприятными исходами	3	[30, 81, 131]
Локализация опухоли	Элоквентные зоны ухудшают прогноз (ограничение резекции)	3-4	[84,144]
Интервал до прогрессии	Длительный интервал ассоциирован с благоприятным прогнозом	3	[30, 84]
Возраст пациента	Молодой возраст ассоциирован с лучшим прогнозом	3	[30, 81]

*тотальное удаление против субтотального удаления

Наиболее значимым прогностическим фактором является степень резекции. Достижение полной макроскопической резекции достоверно ассоциировано с улучшением как общей, так и беспрогрессивной выживаемости [131, 186]. При этом ключевое значение имеет не только исходный объём опухоли, но и объём остаточной ткани после операции.

Функциональный статус пациента играет принципиальную роль в определении прогноза и выборе лечебной тактики: более высокий ИК, в частности ≥ 70 , ассоциирован с более продолжительной выживаемостью после повторного хирургического лечения и учитывается при отборе пациентов для активной противоопухолевой терапии [30, 81, 84, 131].

Объём прогрессии является важным фактором, определяющим как техническую возможность выполнения радикального вмешательства, так и его эффективность. Увеличение опухолевого объёма ассоциировано с большей вероятностью наличия остаточной опухолевой ткани после вмешательства и менее благоприятными исходами [28, 84]. При этом остаточный объём $\leq 1 \text{ см}^3$ в ряде исследований рассматривается как критический порог, ассоциированный с наилучшими результатами лечения.

В метаанализе Basaran A.E. и соавт. (2025), включавшем индивидуальные данные 442 пациентов с прогрессирующей глиобластомой, степень повторной резекции оценивали по объёму остаточной контрастирующей опухоли (CE-RTV) с пороговым значением 1 см^3 . У пациентов с остаточным объёмом $\leq 1 \text{ см}^3$ общая выживаемость после повторной операции составила 14,4 месяца (95% ДИ 13,2–15,6), тогда как при остаточном объёме $>1 \text{ см}^3$ — 8,8 месяца (95% ДИ 7,4–10,2). Наличие остаточного объёма $>1 \text{ см}^3$ было ассоциировано с увеличением риска смерти (HR 1,73; 95% ДИ 1,34–2,23; $p < 0,0001$). При этом различия в беспрогрессивной выживаемости не достигли статистической значимости: 7,2 месяца при CE-RTV $\leq 1 \text{ см}^3$ и 5,8 месяца при CE-RTV $>1 \text{ см}^3$ ($p=0,76$). В соответствии с классификацией RANO resect, остаточный контрастирующийся объём опухоли $\leq 1 \text{ см}^3$ после повторной резекции ассоциирован с более продолжительной общей выживаемостью после первой прогрессии: 12 месяцев против 9 месяцев при остаточном объёме $>1 \text{ см}^3$ (HR 0,57; 95% ДИ 0,4–0,8; $p=0,001$) [97].

Таким образом, достижение остаточного контрастирующего объёма $\leq 1 \text{ см}^3$ может рассматриваться как практически значимый ориентир при повторной

резекции, хотя авторы подчёркивают, что данный порог требует дальнейшей проспективной валидации [35].

На общую выживаемость также оказывали влияние такие факторы, как локализация опухоли, интервал до прогрессии, возраст пациента; более подробно их прогностическое значение представлено выше.

Риски хирургического лечения

Несмотря на потенциальную эффективность, повторная резекция сопряжена с риском неврологических осложнений, которые могут нивелировать ожидаемый клинический эффект. При повторной резекции по поводу прогрессии злокачественных глиом частота новых неврологических симптомов или ухудшения ранее существовавшего дефицита в отдельных сериях составляет около 15–20%, при этом значительная часть этих нарушений носит транзиторный характер. Частота стойкого неврологического дефицита существенно ниже и составляет около 10% или менее [28, 29, 56, 84, 97].

В отдельных современных сериях показатели стойкого неврологического дефицита могут быть ещё ниже: так, в исследовании Alhalabi O. T. и соавт. (2026) частота транзиторного неврологического дефицита составила около 15%, тогда как стойкий неврологический дефицит наблюдался примерно в 2% случаев [28].

Наиболее значимым фактором риска развития неврологических осложнений является локализация опухоли в функционально значимых зонах головного мозга [83, 84]. В то же время использование современных интраоперационных технологий, включая нейронавигацию, нейрофизиологический мониторинг и операции с пробуждением пациента, позволяет существенно повысить безопасность вмешательства и снизить частоту стойкого неврологического дефицита [83, 84, 85, 153, 172].

Повышение безопасности и радикальности хирургического лечения глиом в значительной степени связано с внедрением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и функционального картирования. По данным метаанализа De Witt B метаанализе De Witt Hamer P.C. и соавт. (2012)

применение интраоперационного стимуляционного картирования при резекции супратенториальных инфильтративных глиом было ассоциировано со снижением частоты позднего тяжёлого неврологического дефицита с 8,2 до 3,4% и увеличением частоты полной резекции опухоли с 58 до 75% [57].

Использование операций с пробуждением дополнительно расширяет возможности безопасного удаления опухолей, локализованных в функционально значимых зонах, обеспечивая более точную идентификацию речевых и моторных областей и способствуя сохранению неврологического статуса пациентов [64, 68, 85].

Таким образом, современные технологии интраоперационного контроля позволяют повысить радикальность хирургического вмешательства при одновременном снижении риска послеоперационных осложнений, что делает их важным компонентом мультимодального лечения глиобластомы.

Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой позволяет повысить частоту полной резекции контраст-накапливающей опухоли с 36 до 65%, что сопровождается увеличением медианы безрегрессивной выживаемости с 3,6 до 5,1 месяца [80].

Использование методов интраоперационной визуализации, включая ультразвуковое исследование и МРТ, позволяет выявлять остаточную опухолевую ткань непосредственно в ходе операции и способствует увеличению полноты резекции [106, 153, 172].

В рандомизированном исследовании Senft С. и соавт. применение интраоперационной МРТ увеличило частоту полной резекции контрастирующегося компонента опухоли с 68 до 96% ($p=0,023$) [172].

Таким образом, применение указанных технологий позволяет повысить радикальность хирургического вмешательства при одновременном снижении риска неврологических осложнений.

Критическая оценка роли повторного удаления

Повторная резекция при прогрессии глиобластомы ассоциирована с

увеличением общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов, соответствующих критериям отбора, о чём свидетельствуют представленные данные в Приложении А.

Наибольшее прогностическое значение имеет степень резекции: достижение полной макроскопической резекции или минимального остаточного объёма опухоли сопровождается снижением риска смерти. Несмотря на представленные данные, свидетельствующие о потенциальной эффективности повторного удаления, следует подчеркнуть, что большинство исследований носит ретроспективный характер и подвержено выраженному селекционному смещению. На сегодняшний день убедительно доказанного причинного увеличения общей выживаемости от самой повторной операции при прогрессии глиобластомы нет. В ретроспективных сериях на повторную операцию изначально чаще отбирают пациентов с более благоприятным прогнозом — более высоким ИК, меньшим и доступным для резекции объёмом опухоли, более длительным интервалом до прогрессии, лучшим общим состоянием. Поэтому часть наблюдаемой разницы в ОВ может быть следствием селекционного смещения, а не самой операции [28, 30, 84, 131].

Кроме того, в ряде исследований имеет место ошибка смещения бессмертного времени и смещение по показаниям, поскольку пациенты, доживающие до повторной операции, изначально имеют более благоприятный прогноз. Также следует учитывать, что в большинстве работ оценивается выживаемость после установления прогрессии, а не общая выживаемость от момента первичной диагностики, что затрудняет прямое сравнение результатов между исследованиями.

Следует отметить отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, непосредственно сравнивающих повторную резекцию с нехирургическими подходами, что ограничивает уровень доказательности представленных данных. Существенная гетерогенность популяций, критериев отбора и хирургических подходов между исследованиями дополнительно ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов.

Таким образом, повторная резекция не может рассматриваться как стандарт лечения прогрессии глиобластомы. Её применение должно быть индивидуализировано и основано на комплексной оценке клинических, радиологических и молекулярных факторов. Наиболее обоснованным является включение хирургического вмешательства в структуру мультимодального лечения у тщательно отобранных пациентов, при этом ожидаемый клинический эффект должен сопоставляться с риском неврологических осложнений.

Системное лечение

Системное лечение прогрессии глиобластомы включает несколько терапевтических опций: (1) возобновление терапии темозоломидом после перерыва [148], (2) применение препаратов нитрозомочевины (в частности, ломустина), бевацизумаба или их комбинации [188, 215], а также (3) использование терапии электрическими полями [130]. В большинстве рандомизированных клинических исследований продемонстрирована ограниченная эффективность системной терапии прогрессирующей глиобластомы, характеризующаяся медианой беспрогрессивной выживаемости порядка 2–3 месяцев и низкой 6-месячной беспрогрессивной выживаемостью (менее 15–20%) [157, 188, 196, 206]. Наиболее эффективным на данный момент препаратом является бевацизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к VEGF-A, обладающее антиангиогенным действием за счёт ингибирования VEGF-зависимого неоангиогенеза и снижения сосудистой проницаемости). В 2009 году бевацизумаб получил ускоренное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов с глиобластомой при прогрессировании заболевания после предшествующей терапии. В последующих рандомизированных исследованиях было показано, что применение бевацизумаба при глиобластоме позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа, однако статистически значимого влияния на общую выживаемость продемонстрировано не было [104, 157, 188, 215]. В исследовании EORTC 26101

добавление бевацизумаба к ломустину при первом прогрессировании глиобластомы увеличило медиану выживаемости без прогрессирования с 1,5 до 4,2 месяца (HR 0,49; 95% ДИ 0,39–0,61; $p < 0,001$), однако не сопровождалось увеличением общей выживаемости: 8,6 и 9,1 месяца соответственно [104, 157, 188, 215]. В статье Абсалямовой О. В. и соавторов 2019 года на российской когорте пациентов с прогрессией глиобластом было показано, что медиана БРВ после первого прогрессирования составила 10,5 месяцев, при этом между различными комбинациями существенной разницы не было: БРВ1 составила 15,7 мес для монотерапии, 10,1 мес для группы бевацизумаб+иринотекан, 10,5 мес для группы бевацизумаб+ломустин и 13,2 мес для BEV+TMZ; $p=0,7$ [2].

В связи с отсутствием унифицированного стандарта лечения прогрессии глиобластомы Национальная онкологическая сеть США (NCCN) рассматривает участие в клинических исследованиях как предпочтительную терапевтическую стратегию у пациентов, соответствующих критериям включения [133]. В последние годы значительное внимание уделяется разработке новых лекарственных подходов, что нашло отражение в ряде клинических исследований II фазы, посвящённых лечению прогрессирующей глиобластомы. Основные результаты данных исследований представлены в приложении Б, при этом экспериментальные агенты сгруппированы в соответствии с их основным механизмом действия.

Представленные данные подчёркивают принципиальную проблему системной терапии прогрессирующей глиобластомы — отсутствие воспроизводимого и клинически значимого влияния большинства препаратов на общую выживаемость.

Несмотря на разнообразие изученных подходов, включая таргетную терапию, антиангиогенные агенты, иммунотерапию и клеточные технологии, их эффективность остаётся ограниченной и, как правило, не превышает нескольких месяцев прироста медианы выживаемости. Исключение составляет регорафениб, продемонстрировавший преимущество в рамках рандомизированного контролируемого исследования II фазы REGOMA [115].

Регорафениб представляет собой мультикиназный ингибитор, воздействующий на ряд сигнальных путей, включая VEGFR, RAF и другие тирозинкиназные рецепторы. Медиана ОВ в когорте регорафениба по сравнению с ломустинном составила 7,4 мес против 5,6 мес соответственно (HR 0,50; $p=0,0009$).

В дальнейшем регорафениб также оценивался в рамках адаптивного платформенного исследования II/III фазы GBM AGILE, включавшего пациентов как с впервые диагностированной, так и с прогрессией глиобластомы [204].

Результаты, полученные для других подходов, включая вакцину (ERC1671) и иммунотерапию (неoadъювантный пембролизумаб), следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного объёма выборок, особенностей дизайна исследований и отсутствия подтверждения в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы.

Таким образом, несмотря на наличие отдельных препаратов, продемонстрировавших увеличение общей выживаемости (в частности, регорафениба), на сегодняшний день отсутствует универсально признанный стандарт лечения прогрессирующей глиобластомы, обеспечивающий воспроизводимое и клинически значимое улучшение общей выживаемости в широких популяциях пациентов.

Следует подчеркнуть, что значительная часть представленных данных получена в однораменных исследованиях II фазы или ранних фазах клинических испытаний, что существенно ограничивает уровень доказательности. Отсутствие контрольных групп, малые выборки и гетерогенность популяций пациентов создают высокий риск систематических ошибок, включая селекционное смещение и эффект центра. Кроме того, использование суррогатных конечных точек, таких как объективный ответ или беспрогрессивная выживаемость, не всегда коррелирует с увеличением общей выживаемости, что особенно актуально для антиангиогенной терапии.

Иммунотерапевтические подходы, несмотря на теоретическую привлекательность, продемонстрировали ограниченную эффективность в неселектированных популяциях, что, вероятно, связано с иммуносупрессивным

микросредой глиобластомы и низкой мутационной нагрузкой. Более перспективные результаты наблюдаются в комбинированных стратегиях, однако их интерпретация также ограничена отсутствием рандомизированных сравнений [157, 158, 161]. Аналогичная ситуация характерна для онколитических вирусов и клеточной терапии, где впечатляющие результаты отдельных исследований требуют подтверждения в более строгих дизайнах [60, 73, 132, 165, 192].

В целом, представленные данные свидетельствуют о том, что текущие терапевтические подходы не обеспечивают устойчивого контроля заболевания и не приводят к значимому увеличению общей выживаемости в широкой популяции пациентов. Это подчёркивает необходимость разработки биомаркер-ориентированных стратегий и проведения рандомизированных исследований с адекватной стратификацией пациентов, что является ключевым условием для достижения клинически значимого прогресса в лечении прогрессирующей глиобластомы.

Метод повторной лучевой терапии

Одна из первых серий с использованием повторной лучевой терапии при прогрессии глиом была опубликована в 1967 году авторами J. Horns и M. Webber [88]. Она включала 12 пациентов с различными гистологическими типами опухолей: анапластические астроцитомы, глиомы ствола, медуллобластомы, эпендимомы. Тогда главной целью исследователей было уменьшение клинических симптомов у пациентов с прогрессией опухоли. Авторы сообщают, что в 6 случаях паллиативное лечение с использованием повторной лучевой терапии крупными полями сопровождалось клиническим улучшением, продолжавшимся от 8 до 29 месяцев. Авторы также отмечали, что общее отношение к повторному лечению опухолей головного мозга заключалось в том, что метод «обычно не приносит пользы и, возможно, «опасен», что ограничивало его применение. В данной серии, однако, осложнения, связанные с лучевой токсичностью, были менее значимыми по сравнению с клиническим эффектом [88].

Bray и соавт. (1958) сообщили о повторном лечении прогрессирующих

опухолей ствола мозга у 12 детей; улучшение наблюдалось у семи пациентов. Прогрессирующие опухоли других гистологических типов также успешно лечились без явного некроза (вторичное цитирование) [88]. В дальнейшем в литературе появились сообщения о первых «успехах» повторного облучения; у пациентов отмечались длительные интервалы без признаков прогрессии и без выраженных осложнений (вторичное цитирование Kramer, 1969; Bouchard, 1958; Sheline, 1975) [88]. В работе А. Dritschilo и соавт. (1981) сообщалось, что после повторной лучевой терапии 24% пациентов прожили более 5 лет [63]. Следует отметить, что в тот период нейровизуализация основывалась преимущественно на компьютерной томографии, радиоизотопных методах, пневмоэнцефалографии и ангиографии, что существенно ограничивало оценку ответа и частоты постлучевых осложнений.

А. Dritschilo (1981) также формулирует терапевтическую дилемму: «что следует делать — повторное облучение с риском некроза или отказ от потенциально эффективного лечения?». Решение данной проблемы связывалось с более тщательным отбором пациентов. Предполагалось, что при интервале более 3 лет после первичного лечения возможно проведение повторного облучения с суммарной дозой 40–50 Гр [63]. Лечение назначалось преимущественно симптомным пациентам, с обязательным пересмотром предыдущих планов лучевой терапии и минимизацией объёма повторно облучаемой ткани. Таким образом, тогда были заложены принципы селекции пациентов, ограничения повторно облучаемого объёма и осторожной дозовой эскалации, которые позже стали основой для развития современных стереотаксических методик.

Радиохирургия стала одним из первых методов дистанционной стереотаксической лучевой терапии при прогрессии глиобластомы как альтернатива повторному хирургическому вмешательству, а в 1990 году была продемонстрирована возможность применения гипофракционирования при прогрессии супратенториальных злокачественных глиом: у 27 пациентов стабилизация заболевания была достигнута в 67% случаев, медиана общей выживаемости составила 7 месяцев [92, 95, 102, 117, 150, 174]. В 1998 году Tokuiue

К. и соавт. представили результаты лечения 19 пациентов с прогрессиями различных внутримозговых опухолей, которым проводилось повторное облучение в режиме гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии (42 Гр за 7 фракций). Локальный контроль был достигнут у 15 пациентов в течение 3–51 месяца наблюдения; серьёзные лучевые осложнения отмечены лишь в одном случае в виде радионекроза [193].

В дальнейшем число исследований, посвящённых эффективности и безопасности повторного облучения, значительно увеличилось, однако вопросы радиобиологии, толерантности нормальных тканей и оптимальных режимов лечения остаются предметом активного изучения [95, 123, 169, 173].

Безопасность применения повторной лучевой терапии

Хотя радиобиологические механизмы ответа центральной нервной системы на повторное облучение остаются неполностью изученными, в последние годы накоплен значительный объём клинических данных, позволяющих сформировать современные представления о безопасности данного подхода. Ранние работы, включая анализ Mayer и Sminia (2008), указывали на вероятную недооценку частоты радионекроза вследствие учета преимущественно симптоматических случаев [123, 173]. При этом ключевым детерминантом токсичности рассматривалась кумулятивная эквивалентная доза (EQD2), тогда как влияние интервала между курсами лучевой терапии оставалось неопределённым [123, 173].

Современные данные существенно уточняют эти представления. Согласно систематическим обзорам и международным рекомендациям ESTRO–EANO (2025), риск радионекроза определяется не только суммарной дозой, но и параметрами дозно-объёмного распределения, включая объёмы мозга, получающие высокие дозы (V12, V20), а также используемой техникой облучения [32, 127, 173]. В условиях применения высокоточных методов (РХ, СТЛТ) именно объёмный фактор приобретает критическое значение, что ограничивает универсальность концепции «безопасной кумулятивной дозы» и требует индивидуализированной оценки риска [32, 173].

Подходы к оконтуриванию мишени также претерпели изменения. В отличие от первичного лечения, при повторном облучении клинический целевой объём (CTV) может не включать зону предполагаемой микроскопической инфильтрации, а ограничиваться макроскопическим объёмом опухоли (GTV) или его минимальным расширением [32, 182]. Рекомендуемые отступы для формирования планируемого целевого объёма (PTV), как правило, не превышают 2–3 мм при использовании современных технологий визуального контроля (IGRT) [32].

В современных рекомендациях ESTRO–EANO в качестве ориентировочного минимального порога эффективности рассматривается достижение EQD2 не менее 36 Гр [32]. Данный показатель отражает необходимый уровень радиобиологического воздействия, ассоциированного с достижением клинически значимого локального контроля. Выбор режима фракционирования (радиохирургия, гипофракционирование или конвенциональное фракционирование) должен определяться индивидуально с учётом объёма опухоли, её локализации и ранее полученной дозы [32]. В рекомендациях также подчёркивается необходимость анализа предыдущего плана облучения и расчёта кумулятивной дозы на органы риска [32].

Экспериментальные модели, несмотря на ограниченную переносимость в клиническую практику, способствовали пересмотру классических представлений о радиорезистентности ЦНС. Современные данные свидетельствуют о том, что даже при классическом режиме фракционирования возможно развитие клинически значимых повреждений, включая радионекроз и нейрокогнитивные нарушения, что особенно актуально в условиях повторного облучения [32, 123, 164, 173].

Клинические проявления радиационного повреждения ЦНС традиционно подразделяются на острые, ранние отсроченные и поздние отсроченные реакции. Однако в контексте повторной лучевой терапии наибольшее значение имеют поздние осложнения, прежде всего постлучевой некроз, частота которого в современных сериях остаётся вариабельной и зависит от дозно-объёмных параметров и техники лечения [32, 123, 164, 173].

Таким образом, современный подход к повторному облучению глиобластомы основывается на принципах строгой селекции пациентов, оптимизации дозно-объёмных параметров и использовании высокоточных технологий. Концепция фиксированных пороговых доз уступает место персонализированной оценке риска, учитывающей предшествующее лечение, объём опухоли и функциональную значимость вовлечённых структур мозга [32, 95, 96, 120, 173].

Эффективность повторной лучевой терапии при прогрессировании глиобластом

В последние годы накоплены данные, подтверждающие, что повторная лучевая терапия может рассматриваться как эффективная и относительно безопасная опция у определенной группы пациентов. Современные метаанализы и систематические обзоры, включающие более 2000 пациентов, демонстрируют, что проведение повторного облучения ассоциировано с медианой общей выживаемости порядка 6–15 месяцев с момента прогрессии и медианой беспрогрессивной выживаемости 4–9,5 месяцев [21, 95, 96, 147, 173] (Приложение В, Г, Д). В метаанализе Kazmi F. и соавт., включавшем 2095 пациентов с прогрессией глиобластомы, 6- и 12-месячная общая выживаемость составила 73 и 36%, а 6- и 12-месячная беспрогрессивная выживаемость — 43 и 17% соответственно [96]. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой с другими вариантами терапии эффективности повторного облучения у пациентов, соответствующих критериям отбора [96].

Согласно современным данным, наилучшие результаты достигаются при использовании стереотаксических методик — радиохирургии (РХ) и гипофракционированной стереотаксической радиотерапии (ГФ) [53, 89, 92, 128, 150, 169]. Эти подходы позволяют обеспечить высокий локальный контроль при минимизации повреждения окружающих тканей. В ряде исследований показано, что при использовании гипофракционированных режимов (например, 25–35 Гр за 3–5 фракций) медиана общей выживаемости составляет 8–13 месяцев, тогда как

при радиохирургии — 6–15 месяцев в зависимости от объёма очага и характеристик пациента [21, 61, 70, 96, 117, 150, 163, 169, 173].

Ключевыми факторами, определяющими эффективность повторного облучения, являются объём опухоли, локализация очага, интервал между курсами лучевой терапии и функциональный статус пациента [52, 53, 96, 120, 160, 169]. Показано, что наилучшие результаты достигаются при небольшом объёме прогрессии и длительном интервале после первичного лечения [52, 96, 120, 169]. Напротив, крупные опухоли и ранняя прогрессия ассоциированы с худшими исходами [52, 96, 120, 169].

Современные рекомендации подчёркивают, что риск радионекроза должен оцениваться с учётом кумулятивной дозовой нагрузки, дозно-объёмных параметров и доз на органы риска, а также объёма мозга, получающего высокие дозы [32, 123, 164, 173]. По данным метаанализа Kazmi F. и соавт., частота серьёзных нежелательных явлений 3 степени и выше после повторного облучения составила 7% (95% ДИ 4–10%), что свидетельствует о приемлемом профиле токсичности у отобранных пациентов [96].

Комбинированные подходы, включающие повторное облучение в сочетании с системной терапией, активно изучаются. Некоторые исследования демонстрируют увеличение беспрогрессивной выживаемости при комбинированной терапии, однако достоверного влияния на общую выживаемость в большинстве работ не показано, что подчёркивает необходимость дальнейших рандомизированных исследований [93, 136, 194]. Таким образом, повторная лучевая терапия в настоящее время рассматривается как обоснованная терапевтическая опция у пациентов с прогрессирующей глиобластомой при условии тщательного отбора.

Приложение В суммирует результаты исследований применения стереотаксической радиохирургии (РХ) при глиобластоме. Все включённые исследования имеют ретроспективный дизайн и характеризуются выраженной гетерогенностью как по характеристикам пациентов, так и по параметрам лечения.

Размер выборок варьирует от 45 до 174 пациентов, при этом наибольшая

когорта представлена в исследовании Imber et al. (2017) [92]. Медианный интервал до проведения РХ, где он указан, составляет от 8,7 до 13,7 месяцев [92, 129]. Объем опухолевого очага варьирует от 2,2 до 7,0 см³, однако в ряде исследований данные отсутствуют [21, 117].

Наиболее часто применялись однофракционные режимы облучения с дозой 14–17 Гр [92, 117, 129], тогда как в более позднем исследовании Zhang et al. (2024) использовались как одно-, так и многофракционные схемы (до 5 фракций), что отражает тенденцию к индивидуализации подходов [218]. Отдельно следует отметить, что исследование Zhang et al. (2024) не включено в основную таблицу, так как оно не соответствует критериям «чистой» радиохирургии: в исследовании использовались как одно-, так и многофракционные режимы (1–5 фракций), что соответствует стереотаксической радиотерапии (РХ/ГФ), а не радиохирургии.

Системная терапия существенно различалась между исследованиями: от неоднородного применения [92] до включения бевацизумаба как компонента комбинированного лечения [129, 218]. В отдельных сериях также применялась химиотерапия у части пациентов [117].

Медиана общей выживаемости после РХ варьирует от 9,0 до 15,1 месяца [21, 92, 117, 129, 218], при этом наибольшие значения продемонстрированы в исследовании Осина и коллег (2021) [21]. Данные по беспрогрессивной выживаемости представлены ограниченно и составляют 5,2–7,7 месяца [4, 129, 218].

Профиль токсичности в целом остаётся приемлемым, однако в исследовании Imber et al. (2017) обсуждался повышенный риск симптоматического лучевого некроза в отдельных подгруппах пациентов [92], тогда как в других работах осложнения либо отсутствовали, либо были минимальными [21, 129]. Таким образом, РХ демонстрирует воспроизводимые показатели общей выживаемости при прогрессирующей глиобластоме, однако значительная гетерогенность исследований ограничивает возможность прямого сопоставления результатов.

Одной из крупнейших ранних серий, в которой оценивались результаты повторного облучения в режиме гиподифракционирования при прогрессирующих

глиомах высокой степени злокачественности, является исследование Fogh и соавт., включившее 147 пациентов, из которых 105 пациентов с глиобластомами [70] (Приложение Г). Повторное фотонное облучение проводилось в режиме гипофракционированной стереотаксической радиотерапии; медианная суммарная очаговая доза составила 35 Гр за 10 фракций. В подгруппе пациентов с глиобластомой медиана общей выживаемости от начала повторного облучения составила 11 месяцев [70].

В систематическом обзоре и метаанализе Yan-Jia Hu и соавт., включившем 26 исследований и 861 пациента с прогрессирующими злокачественными глиомами, получавшими гипофракционированную стереотаксическую лучевую терапию, медиана общей выживаемости в отдельных исследованиях варьировала от 8,6 до 18 месяцев [89]. Объединённая частота лучевого некроза составила 5% (95% ДИ 3–7%), а других серьёзных неврологических осложнений — 2% (95% ДИ 1–4%) [89]. Дополнительные данные получены в рандомизированном исследовании II фазы NRG Oncology/RTOG 1205, в котором оценивалась эффективность повторного облучения в режиме гипофракционирования в сочетании с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом у пациентов с прогрессирующей глиобластомой [194]. В исследование было включено 170 пациентов, которым проводилась гипофракционированная лучевая терапия в режиме 35 Гр за 10 фракций в комбинации с бевацизумабом либо только бевацизумаб. Добавление повторного облучения привело к статистически значимому увеличению беспрогрессивной выживаемости: медиана БПВ составила 7,1 месяца в группе комбинированного лечения по сравнению с 3,8 месяца в группе бевацизумаба (HR 0,73; $p = 0,05$) [194]. Однако различий в общей выживаемости выявлено не было: медиана OS составила 10,1 месяца в группе повторного облучения и 9,7 месяца в группе монотерапии бевацизумабом (HR 0,98; $p = 0,46$) [194]. Частота 6-месячной беспрогрессивной выживаемости также была выше в группе комбинированной терапии (54% против 29%) [194]. При этом профиль токсичности оставался сопоставимым. Таким образом, результаты данного рандомизированного исследования демонстрируют, что добавление

гипофракционированной повторной лучевой терапии к терапии бевацизумабом обеспечивает достоверное улучшение контроля заболевания (БПВ), однако не приводит к увеличению общей выживаемости [194]. В исследовании А. Margulies и соавт. после фракционированной стереотаксической повторной лучевой терапии прогрессирование преимущественно развивалось за пределами поля облучения (43,5%) или носило краевой характер (40,3%), тогда как внутриполевое прогрессирование наблюдалось в 16,1% случаев [121]. Представленная таблица 9 отражает современные подходы к повторной лучевой терапии при прогрессии глиобластом и демонстрирует относительную однородность клинических результатов при сохраняющейся гетерогенности параметров лечения и характеристик пациентов. В анализ включены преимущественно ретроспективные исследования, дополняемые более высокоуровневыми данными рандомизированных исследований II фазы [47, 194]. Несмотря на различия в дозовых режимах и объёмах облучения, показатели общей выживаемости демонстрируют относительную стабильность: медиана ОВ после повторного облучения находится в диапазоне 8–12,4 месяца, при медиане беспрогрессивной выживаемости 4–7 месяцев [47, 53, 70, 194]. В рандомизированных исследованиях медиана ОВ составляет около 10 месяцев [47, 194], что согласуется с результатами ретроспективных серий.

В приложении Д представлены результаты современных клинических исследований, посвящённых применению повторной лучевой терапии с использованием классического (конвенционального) фракционирования у пациентов с прогрессирующей глиобластомой.

Анализ включённых работ показывает, что в большинстве исследований использовались режимы облучения с разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр и суммарной дозой 36–45 Гр, что соответствует стандартному нормофракционированному подходу. Данный режим применялся преимущественно у пациентов с относительно крупными объёмами мишеней, что отражено, в частности, в исследовании Перрег и соавт. [147], где средний объём PTV составил 112,7 см³.

Медиана общей выживаемости после проведения повторного облучения в представленных работах варьировала в пределах 8–11,3 месяцев, при этом наилучшие результаты продемонстрированы в более современных исследованиях с комбинированным лечением (например, с химиотерапией) [147]. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в большинстве случаев составляла около 5–6 месяцев, однако в отдельных исследованиях достигала 9,5 месяцев [147], что может быть связано с отбором пациентов и особенностями системной терапии.

В серии Combs S.E. и соавт. была изучена эффективность конвенционально-фракционированной стереотаксической повторной радиотерапии в дозе 36 Гр по 2 Гр за фракцию [53]. В исследование вошли 172 пациента с прогрессирующими глиомами, в том числе 59 пациентов с глиобластомой, 42 — с глиомами WHO grade 3 и 71 — с глиомами WHO grade 2. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью; медиана общей выживаемости после повторного облучения у пациентов с глиобластомой составила 8 месяцев, а медиана беспрогрессивной выживаемости — 5 месяцев [53]. Постлучевой некроз был зарегистрирован у одного пациента [53].

Особое значение имеет объём опухоли как прогностический фактор. В исследовании Mansoorian и соавт. [120] показано, что объём контрастирующей опухоли ≥ 20 см³ ассоциирован с ухудшением выживаемости, что подчёркивает необходимость тщательного отбора пациентов для проведения повторного облучения.

Показатели лучевой токсичности, в частности радионекроза, в большинстве исследований оставались на приемлемом уровне (около 5%) [147], однако при увеличении объёма облучения и суммарной дозы частота осложнений может возрастать, достигая 16,9% [58]. Это указывает на важность баланса между эффективностью лечения и риском поздних осложнений.

Конвенциональное фракционирование при повторном лучевом лечении глиобластом в настоящее время применяется ограниченно, поскольку требует более продолжительного курса лечения и во многих клинических ситуациях уступает место гипофракционированным режимам. Вместе с тем данный подход

сохраняет значение у отдельных пациентов, в частности при относительно больших объёмах облучения или расположении опухоли вблизи критических структур, когда уменьшение разовой очаговой дозы позволяет обеспечить приемлемый профиль токсичности.

Оконтуривание мишени и режимы фракционирования

У пациентов, ранее получивших лучевую терапию, объём нормальных тканей, включённых в зону высоких доз, должен быть максимально ограничен с целью снижения риска постлучевых осложнений [32]. В соответствии с рекомендациями ESTRO/EANO при повторном облучении GTV определяется преимущественно по данным МРТ; формирование дополнительного CTV не является обязательным. При необходимости может использоваться изотропный отступ GTV–CTV 3–5 мм в зависимости от объёма мишени, режима фракционирования и характера прогрессирования. Для формирования PTV рекомендуется минимальный геометрический отступ, как правило, не превышающий 3 мм при использовании современных методов IGRT [32]. Аминокислотная ПЭТ/КТ может дополнять МРТ при дифференциальной диагностике прогрессирования и посттерапевтических изменений, а также при уточнении границ метаболически активной опухолевой ткани [27, 74, 109, 145, 152, 198]. При этом объёмы мишени, определяемые по данным ПЭТ/КТ и МРТ, могут существенно различаться [78, 79, 137]. В исследовании Grosu и соавт. использование метаболической визуализации при планировании повторного облучения ассоциировалось с увеличением медианы общей выживаемости с 5 до 9 месяцев [78], однако в рандомизированном исследовании GLIAA преимуществ FET-PET-guided планирования по сравнению с МРТ в отношении БПВ и OS выявлено не было [79]. Таким образом, МРТ остаётся основным методом определения GTV, а аминокислотная ПЭТ/КТ используется как дополнительный метод в сложных клинических ситуациях [32].

Для реализации высокоточного повторного облучения с максимальным ограничением дозовой нагрузки на окружающие нормальные ткани применяются

стереотаксическая радиохирургия (РХ), гипofракционированная стереотаксическая лучевая терапия (ГФ), а также современные технологии планирования и доставки излучения — IMRT/VMAT и IGRT, позволяющие обеспечить высокую конформность дозного распределения [32, 169, 173]. К применяемым режимам гипofракционированной повторной лучевой терапии относятся, в частности, 24 Гр за 3 фракции, 30 Гр за 5 фракций и другие схемы с увеличенной разовой очаговой дозой. В современных рекомендациях также рассматриваются режимы умеренного гипofракционирования, например 35 Гр за 10 фракций [32].

По результатам обзора S. Scoccianti и соавт. [169] были предложены практические ориентиры выбора режима повторного облучения в зависимости от объёма опухоли и предполагаемого риска токсичности. Режимы представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Выбор режима повторного облучения в зависимости от объёма прогрессии по S. Scoccianti и соавт. [169]

Объём прогрессии	Техника	EQD2	Пример режима
$\leq 12,5 \text{ см}^3$	Радиохирургия	<65 Гр	12–15 Гр за 1 фракцию
$>12,5–<35 \text{ см}^3$	Гипofракционированная стереотаксическая ЛТ	<50 Гр	25 Гр / 5 фракций
$\geq 35–<50 \text{ см}^3$	Конвенционально-фракционированная ЛТ	<36 Гр	36 Гр / 20 фракций

Системная терапия в комбинации с повторной лучевой терапией

По данным литературы, наиболее часто применяемыми системными агентами при прогрессии глиобластомы являются бевацизумаб, производные нитрозомочевины и темозоломид [133, 148, 188, 215]. В последние годы особое внимание уделяется изучению их комбинации с повторной лучевой терапией, что обусловлено стремлением повысить локальный контроль заболевания и улучшить клинические исходы.

Следует отметить, что наибольший интерес в данном контексте представляет

бевацизумаб — моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), обладающее выраженным антиангиогенным и противоотёчным эффектом. Препарат был одобрен FDA в 2009 году для лечения прогрессирующей глиобластомы на основании результатов исследований II фазы, в которых медиана общей выживаемости после прогрессирования составляла около 9,2 месяца. В последующих исследованиях бевацизумаб последовательно демонстрировал преимущество прежде всего в отношении контроля заболевания, беспрогрессивной выживаемости и симптомов, однако его влияние на общую выживаемость оставалось ограниченным. По данным ряда исследований, бевацизумаб может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатическими препаратами, в первую очередь с иринотеканом и ломустинном [104, 188, 215]. Следует подчеркнуть, что клиническая эффективность бевацизумаба проявляется не только в увеличении частоты объективного ответа (до 30–40% случаев), но и в снижении выраженности перифокального отёка, что позволяет уменьшить потребность в глюкокортикостероидах и улучшить качество жизни пациентов [104].

Вместе с тем влияние бевацизумаба на общую выживаемость остаётся предметом дискуссии. Так, в крупном рандомизированном исследовании показано, что комбинация бевацизумаба с ломустинном приводит к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования (4,2 месяца против 1,5 месяца), однако не сопровождается статистически значимым улучшением общей выживаемости [215]. Таким образом, применение бевацизумаба преимущественно оказывает влияние на контроль заболевания, но не всегда изменяет его естественное течение.

Вопрос о целесообразности сочетания бевацизумаба с повторной лучевой терапией остаётся актуальным [194, 219]. По данным исследования RTOG 1205, добавление гипофракционированной лучевой терапии к бевацизумабу ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования, однако не приводит к улучшению общей выживаемости [194]. Эти результаты позволяют предположить, что комбинированный подход способствует лучшему локальному контролю опухолевого процесса, но его влияние на долгосрочные исходы

ограничено.

Аналогичные данные получены и в других исследованиях. Так, Fogh и соавт. не выявили достоверного увеличения общей выживаемости при добавлении системной терапии к гипофракционированной лучевой терапии [70]. В то же время, по данным Niyazi и соавт., медиана общей выживаемости при проведении только повторного облучения составляла около 8 месяцев, тогда как при сочетании повторной лучевой терапии с бевацизумабом достигала 12 месяцев, что свидетельствует о возможной эффективности комбинированного подхода у отдельных категорий пациентов [136].

Следует также учитывать, что применение бевацизумаба может способствовать снижению риска развития лучевого некроза за счёт нормализации сосудистой проницаемости и уменьшения отёка, что делает его потенциально привлекательным компонентом комбинированного лечения.

В последние годы активно изучаются возможности сочетания повторной лучевой терапии с иммунотерапией. По данным современных исследований, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (PD-1/PD-L1) в комбинации с лучевой терапией может усиливать противоопухолевый иммунный ответ за счёт радиационно-индуцированной иммуномодуляции [93, 114]. Однако убедительных данных об улучшении общей выживаемости при данном подходе в настоящее время недостаточно, что подтверждается результатами рандомизированных исследований, включая CheckMate [93].

Таким образом, по данным современной литературы, сочетание системной терапии с повторной лучевой терапией при прогрессии глиобластомы представляет собой перспективное направление, позволяющее улучшить локальный контроль заболевания и клиническое состояние пациентов. В то же время влияние данного подхода на общую выживаемость остаётся ограниченным, что, вероятно, связано с биологической агрессивностью опухоли и выраженной гетерогенностью популяции пациентов. Таким образом, оптимизация комбинированных режимов лечения и уточнение критериев отбора пациентов остаются важнейшими задачами дальнейших исследований.

1.5 Резюме первой главы

Современные подходы к диагностике и лечению глиобластомы отражают переход от анатомо-ориентированной модели к интеграции молекулярно-генетических и функциональных характеристик опухоли. Несмотря на стандартизацию первичного лечения, включающего хирургическую резекцию и химиолучевую терапию с темозоломидом, прогрессирование заболевания остаётся неизбежным.

Молекулярная гетерогенность и клональная эволюция глиобластомы определяют развитие терапевтической резистентности и ограничивают эффективность существующих методов лечения. Диагностика прогрессирования осложняется феноменами псевдопрогрессии и псевдоответа, что требует применения современных критериев (RANO 2.0) и дополнительных методов визуализации.

В настоящее время отсутствует единый стандарт лечения прогрессии глиобластомы. Существующие методы, включая повторную хирургию, системную терапию и повторную лучевую терапию, демонстрируют ограниченную эффективность и применимы лишь у отобранных пациентов. Повторная лучевая терапия с использованием стереотаксических технологий является перспективным подходом, обеспечивающим локальный контроль заболевания при приемлемой токсичности.

Таким образом, несмотря на развитие локальных и системных методов лечения, единый стандарт терапии прогрессирующей глиобластомы до настоящего времени не сформирован. Повторная лучевая терапия является одним из возможных вариантов локального лечения, однако остаются нерешёнными вопросы отбора пациентов, выбора оптимального режима фракционирования, оценки эффективности и риска токсичности, а также её места среди других методов лечения прогрессии. Это определяет необходимость изучения результатов повторного облучения, выявления прогностических факторов и разработки критериев индивидуального выбора лечебной тактики.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинические характеристики пациентов

В отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии за период с 2005 по 2024 г по поводу прогрессии глиобластом (WHO grade 4) после комбинированного лечения пролечено 350 пациентов.

Критерии включения: 1) пациенты с прогрессией первичных супратенториальных глиобластом после проведенного комбинированного лечения, выявленных на основании критериев RANO 2.0[212]; при анализе прогрессии учитывались интракраниальные очаги любой локализации, включая субтенториальные; 2) пациенты с гистологической верификацией первичного очага; 3) возраст пациентов 18 лет и старше; 4) пациенты, у которых прогрессия наступила не менее 3 месяцев после проведенной комбинированной химиолучевой терапии.

Критерии исключения: 1) пациенты, у которых был незавершенный курс комбинированного химиолучевого лечения; 2) пациенты с низким функциональным статусом (ИК <60), тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации в анамнезе; 3) пациенты с распространенным (множественным) характером прогрессии (вовлечение срединных структур, ствола мозга или более трёх анатомических областей); 4) пациенты, по поводу которых отсутствуют катамнестические сведения.

Согласно критериям включения и исключения отобрано 130 пациентов (основная группа).

Дополнительно была набрана сравнительная группа пациентов, в которой пациентам по поводу прогрессирования проводилось хирургическое лечение (контрольная группа). Клинические характеристики пациентов основной группы представлены в таблице 12, далее представлено описание основной группы, описание контрольной группы пациентов представлено (Таблица 7).

Таблица 7 - Клинические характеристики пациентов основной группы

Показатель	Значение
Число пациентов	130
Пол, n (%)	
— мужской	69 (53%)
— женский	61 (47%)
Возраст, лет	медиана 50,5 (95% ДИ 47,4–52,7); диапазон 21–74
Локализация опухоли, n (%)	
— лобная	51 (39,2%)
— височная	34 (26,2%)
— теменная	31 (23,9%)
— затылочная	7 (5,4%)
— срединные структуры	5 (3,8%)
— более одной анатомической области	2 (1,5%)
IDH мутация, n/N (%)	
— отсутствует	92 (70,8%)
MGMT метилирование, n/N (%)	
— выявлено	12/32 (37,5%)
— отсутствует	20/32 (62,5%)
Время до начала химиолучевой терапии, нед.	4,0 ± 1,2 недели (диапазон 1–6 недель)
Суммарная очаговая доза, Гр	медиана 60
Объем облучаемого очага (PTV), см ³	медиана 221,75 (95% ДИ 194,2–242,7); диапазон 77,2–424
Число курсов темозоломида	медиана 6 (95% ДИ 4–9); диапазон 3–15

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 21,8-73,9 лет. Медиана возраста составила 50,5 лет (95% ДИ 47,4 - 52,7). В исследуемой популяции было 69 (53%) мужчин и 61 (47%) женщин.

В качестве предоперационной диагностики МРТ исследование проведено у всех пациентов. Всем пациентам проведена морфологическая верификация опухоли. Объем резекции (по данным топометрической МРТ) у 118 пациентов (90,7%) был субтотальным и у 9(6,9%) пациентов была проведена частичная резекция, 3(2,4%) пациентам проведена стереотаксическая биопсия.

Комбинированное химиолучевое лечение с темозоломидом с расчетом 75мг/м² на область ложа и/или остаточного фрагмента опухоли проведено в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России у 78(60%) пациентов, у 52 (40%) проведено в других учреждениях (ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, по месту жительства). Параметры первичного облучения - режим фракционирования и средняя доза - были известны у всех пациентов, план первичного облучения доступен у 79 пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 - Параметры первичного облучения

Параметр	Значение
Средняя СОД	
45-48Гр	6 пациентов
50-57Гр	12 пациентов
59,4-66Гр	112 пациентов
PTV	Медиана 221,28 (95% ДИ 203,69-238,87)
GTV	Медиана 52,1 см ³ (95% ДИ 45,74-70,8)
Краевой захват	
5 мм	5 пациентов
10 мм	16 пациентов
15 мм	28 пациентов
20 мм	30 пациентов

Комбинированная химиолучевая терапия проводилась на аппаратах «Primus» (фирмы Siemens) с энергией 6 МэВ и TrueBeam (Varian). Режимом выбора с учётом объёма облучения было классическое фракционирование. Режим фракционирования - 1,8-2,0 Гр за фракцию, 1 сеанс облучения в день, 5 дней в неделю до СОД 58-66 Гр. Оконтуривание мишени (GTV) осуществлялось по МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR с краевым захватом 10-20 мм (CTV) с использованием 2-5 мм отступа (PTV). В соответствии с рекомендациями ICRU и

ESTRO–EANO обеспечивалось покрытие не менее 95% объёма PTV не менее чем 95% назначенной дозы [32, 135].

Основной лечебной опцией до первой прогрессии была химиотерапия (126 пациентов – 97%, у 4 пациентов не проводилась химиотерапия в связи с гематологической токсичностью). Все 126 пациентов получали в первой линии темозоломид в самостоятельном варианте или в комбинации с другими препаратами.

В качестве адъювантной терапии только темозоломид получали 106 (84,1%) пациентов; темозоломид плюс карбоплатин/цисплатин или темозоломид плюс ломустин/иринотекан - 18 (14,3%); темозоломид в комбинации с бевацизумабом, в связи с включением в клиническое исследование AvaGlio [48, 49], 2 (1,6%) пациента.

У 13 пациентов через несколько месяцев после повторного облучения было выполнено паллиативное хирургическое вмешательство с целью уменьшения симптомов, обусловленных внутричерепной гипертензией и масс-эффектом.

Медиана времени до первого прогрессирования составила 9,6 месяцев (95% ДИ 8,6-10,6). Медиана времени от конца первичного лечения до начала повторной лучевой терапии составила 17,5 месяцев (95% ДИ 16,43-20,2).

Перед повторной лучевой терапией прогрессирование выявлено у 90(69,2%) пациентов на основании критериев RANO (RANO 2.0) и данных ПЭТ-КТ с аминокислотами (¹¹C-метионин, ¹⁸F-фторэтилтирозин), у 40(30,8%) пациентов прогрессирование выявлено на основании только критериев RANO (RANO 2.0). Среди 130 пациентов было выявлено 168 очагов прогрессии глиобластомы после предшествующего лечения: у 100 пациентов был выявлен единичный очаг, у 25 пациентов – 2 очага, у 2 пациентов – 3 очага и еще у 3 пациентов – 4 очага.

При оценке по пациентам у 99 (76,2%) пациентов наблюдалась только локальная прогрессия, у 19 (14,6%) только дистантная и у 12 (9,2%) пациентов комбинированная-локальная и дистантная. При оценке по очагам выявлено 114 очагов локальной прогрессии (к локальной прогрессии отнесены прогрессии, которые относятся к «central», «in-field», «marginal» по классификации EORTC) и

54 очага дистантного прогрессирования. Распределение очагов прогрессирования по локализации относительно ложа первичной опухоли представлены на рисунке 2. Подробные характеристики групп очагов прогрессирования по локализации относительно ложа первичной опухоли представлены в таблице 9.

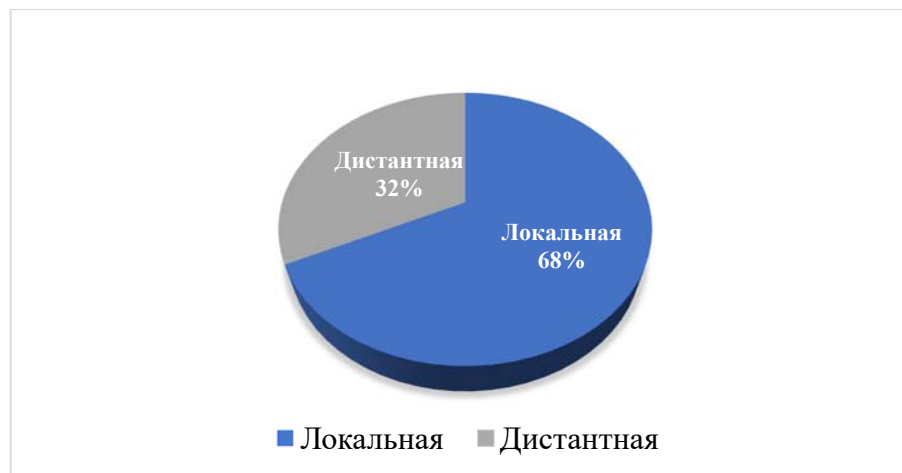


Рисунок 2 - Распределение очагов прогрессирования по локализации относительно ложа первичной опухоли

Таблица 9 - Характеристики групп очагов локальной и дистантной прогрессии

Показатель	Локальные очаги	Дистантные очаги
Время до первой прогрессии, мес	9,0 (95% ДИ 6,6–11,18)	10,8 (95% ДИ 8,63–11,97)
Время от прогрессии до повторной ЛТ, мес	5,95 (95% ДИ 3,5–9,36)	2,24 (95% ДИ 1,2–3,58)
Интервал между курсами ЛТ, мес	20,45 (95% ДИ 17,2–24,64)	12,4 (95% ДИ 10,2–17,2)
Суммарный объем очага, см ³	28,85 (95% ДИ 23,69–44,6)	30,27 (95% ДИ 16,47–63,6)
Возраст, лет	53,3 (95% ДИ 47,83–55,59)	53,3 (95% ДИ 45,98–57,5)

Прогрессирование и дальнейшая тактика лечения была определена на онкологическом консилиуме с участием нейрохирургов, радиологов, онкологов и химиотерапевтов.

По поводу первой прогрессии у 38 (29,2%) пациентов проведена одновременно лучевая терапия и смена химиотерапии и 92 пациентам была проведена только смена линии химиотерапии. Химиотерапия и таргетная терапия после прогрессирования включала: режим с Бевацизумабом - 100 пациентов (77%), возобновление Темозоломида или комбинация Темозоломида с Цисплатином/Карбоплатином – 21 пациент (16,1%), 4 пациента (3%) – PCV (Ломустин, Винристин, Натулан), 5 – другие (3,9%).

В результатах исследования фактор Бевацизумаб параллельно с повторной лучевой терапией был учтен, если введение Бевацизумаба было в пределах недели до и после или непосредственно во время проведения лучевой терапии. Дополнительно был проведён анализ влияния варианта системной терапии на показатели общей и беспрогрессивной выживаемости.

Контрольная группа

Для сравнительного анализа было отобрано в соответствии с критериями включения и исключения 69 пациентов с морфологически верифицированной глиобластомой, у которых по результатам молекулярно-генетического исследования подтверждён дикий тип глиобластомы (Таблица 10).

Всем пациентам на первом этапе было выполнено хирургическое лечение с последующим проведением комбинированной химиолучевой терапии и адъювантной химиотерапии.

При дальнейшем наблюдении у всех пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания (критерии подробно изложены в главе 2), в связи с чем проводилась системная терапия на основе бевацизумаба. Группы по повторной операции включали «малые» (медиана 25,6 см³) и «крупные» (медиана 122 см³) суммарные объемы очагов.

Таблица 10 - Основные клинико-демографические и морфологические характеристики пациентов, включённых в анализ повторных хирургических вмешательств

Параметр	Значение
Число пациентов	69
Объем удаления	
Тотальная резекция	26 (37,7%)
Субтотальная резекция	22 (31,9%)
Частичная резекция	15 (21,7%)
Нет данных (объём резекции)	6 (8,7%)
Локализация	
Лобная локализация	16 (23,2%)
Височная локализация	23 (33,3%)
Теменная локализация	12 (17,4%)
Затылочная локализация	7 (10,1%)
Множественная локализация	11 (15,9%)
Тип прогрессии	
Локальный	64 (92,8%)
Дистантный	3 (4,3%)
Комбинированный	2 (2,9%)
Объем опухоли	
Минимальный объём опухоли	3,7 см ³
Максимальный объём опухоли	260 см ³
Медиана	96 см ³ (95% ДИ для медианы 81-110 см ³)
Возраст	
Минимальный возраст	27,5 года
Максимальный возраст	76,9 лет
Медиана	50 лет (95% ДИ для медианы 48,6-52,9 лет)
Время до операции	
Минимальный интервал до реоперации	8,1 месяца
Максимальный интервал до реоперации	46,9 месяцев

У большинства пациентов (58%) хирургическое вмешательство выполнялось с использованием нейрофизиологического мониторинга, что отражает значительную долю опухолей, локализованных вблизи функционально значимых зон, и стремление к достижению максимально безопасной резекции. В отдельных случаях ($n=2$) применялась операция с пробуждением, что было обусловлено локализацией опухоли в речевых областях коры. У 5 пациентов использовалась метаболическая навигация с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА), что позволяло повысить радикальность удаления опухоли. Таким образом, хирургическая тактика носила индивидуализированный характер с использованием современных методов интраоперационной навигации и функционального контроля.

Градация объема удаления опухоли была следующей: субтотальным считалась резекция 75% и более от исходного объема опухоли по данным контрольной МРТ; частичным удалением считалось уменьшение опухоли на 50-75% от исходного объема. В части наблюдений удавалось достичь радикального удаления опухоли, когда на контрольной МРТ явной остаточной опухоли не выявлялось, либо выявлялась тонкая полоска зоны инфильтрации опухоли (уменьшение на более 95% от исходного объема). Такой объем операции обозначен как «околототальное» удаление. В данной выборке пациентов наиболее часто при повторном удалении выполнялась тотальная резекция опухоли (37,7%), реже — субтотальная (31,9%) и частичная резекция (21,7%); в 8,7% случаев объем удаления не был документирован. Наиболее распространённой локализацией опухоли являлись височная и лобная доли (по 33,3% и 23,2% соответственно), тогда как множественное поражение отмечено у 15,9% пациентов. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование носило локальный характер (92,8%), значительно реже наблюдались дистантные (4,3%) и комбинированные (2,9%) варианты. Объем опухоли варьировал в широких пределах — от 3,7 до 260 см³, медианное значение составило 96 см³ (95% ДИ 81–110 см³), что свидетельствует о значительной гетерогенности исследуемой когорты. Возраст пациентов находился в диапазоне от 27,5 до 76,9 лет, медиана составила 50 лет (95% ДИ 48,6–52,9 лет).

Интервал от первичного лечения до повторного хирургического вмешательства варьировал от 8,1 до 46,9 месяцев.

С целью повышения сопоставимости результатов была проведена стратификация групп по ряду клинико-демографических и опухолевых характеристик, которые, по данным литературы, могут рассматриваться как прогностические факторы общей и беспрогрессивной выживаемости.

2.2 Нейровизуализационные методы обследования

Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография использовались для определения характера, локализации опухоли и динамического контроля заболевания.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на аппарате «Magnetom SP 42» фирмы «Siemens» с напряжённостью магнитного поля 1,0 Т, а также на трёх аппаратах фирмы «General Electric» с напряжённостью магнитного поля от 1,0 до 1,5 Т. Обязательным для пациентов с внутримозговыми опухолями являлось исследование с внутривенным введением за 5-10 минут до исследования контрастного вещества 10-20 мл магневиста или омнискана для МРТ до и после операции (в течение первых семи дней и далее - через каждые 3-6 месяцев или при ухудшении состояния).

При МРТ анализировались следующие рентгенологические признаки: 1) изменения плотности сигнала и особенности накопления контраста; 2) локализация опухоли и ее отношение к структурам мозга; 3) степень выраженности объемного воздействия, которое определялось в виде компрессии и дислокации желудочковой системы и смещения срединных структур; 4) степень выраженности гидроцефалии, отека/инфильтрации; 5) наличие отдаленных очагов в головном и спинном мозге. Учитывалось также наличие в опухоли кист, петрификатов и других изменений.

Критерии группы RANO

Оценка прогрессирования проводилась в соответствии с критериями RANO и их обновлённой версией RANO 2.0. На этапе окончательного формирования

исследуемой когорты все случаи прогрессирования, независимо от календарного периода лечения, были повторно верифицированы на основании доступных клинических и нейровизуализационных данных в соответствии с критериями RANO 2.0.

Согласно RANO критериям, прогрессирование заболевания определялось как увеличение суммы произведений перпендикулярных диаметров контрастируемой части опухоли более чем на 25%, увеличение зоны гиперинтенсивного сигнала в режиме T2/FLAIR, появление новых очагов, а также ухудшение клинического статуса пациента или увеличение потребности в кортикостероидной терапии.

В рамках критериев RANO 2.0 особое внимание уделяется стандартизации временных точек оценки, необходимости подтверждения прогрессирования при сомнительных изменениях, а также более строгому разграничению истинного прогрессирования и псевдопрогрессии. Критерии стабилизации, частичного и полного ответа приведены в таблице 11.

Таблица 11 - Критерии стабилизации, частичного и полного ответа

Критерий	Полный ответ (CR)	Частичный ответ (PR)	Стабилизация (SD)	Прогрессия (PD)
T1-Gd (контраст)	отсутствие накопления	$\geq 50\%$ ↓ SPD	$< 50\%$ ↓ и $< 25\%$ ↑ SPD	$\geq 25\%$ ↑ SPD
T2/FLAIR	стабилизация или ↓	стабилизация или ↓	стабилизация или ↓	↑
Новый очаг	нет	нет	нет	да
Кортикостероиды	отсутствуют	стабильно или ↓	стабильно или ↓	не имеет значения
Клинический статус	стабилизация или улучшение	стабилизация или улучшение	стабилизация	ухудшение
Требование	все критерии	все критерии	все критерии	любой критерий

Для дифференциальной диагностики продолженного роста и постлучевых осложнений использовалась ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином или ^{18}F -

фторэтилтирозином. Позитронно-эмиссионная КТ выполнялась на аппаратах Tomoscan-LX ("Phillips"), CT-MAX ("General Electric"), Sytec ("General Electric"), на спиральных компьютерных томографах HighSpeed ("General Electric") и "Phillips Brilliant». Прогрессирование заболевания по данным ПЭТ/КТ с аминокислотами было выявлено у 90 (69,2%) пациентов основной группы и у 52 (75,3%) пациентов контрольной группы.

Для изучения локализации прогрессии после комбинированной химиолучевой терапии относительно 80% изодозной линии (в пределах 60 Гр) в программу Амфора были загружены МРТ с контрастным усилением и ПЭТ-КТ с подтвержденным диагнозом прогрессии.

Типы прогрессий были классифицированы следующим образом:

центральная прогрессия - более 95% объема прогрессии в пределах изодозной линии в 60 Гр;

прогрессия «in-field» - 80–95% объема прогрессии в пределах изодозной линии в 60 Гр;

краевая прогрессия - 20–80% объема прогрессии в пределах изодозной линии в 60 Гр;

отдаленная прогрессия - менее 20% объема в пределах изодозной линии в 60 Гр (Рисунок 3).

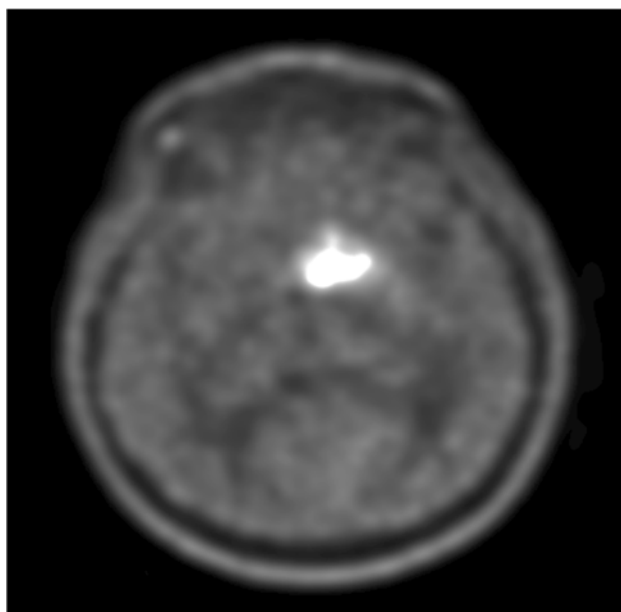


Рисунок 3 - Дистантная прогрессия глиобластомы по данным ПЭТ-КТ ИНмакс – 2,3

Прогрессия около желудочков мозга или коры головного мозга может быть диссеминацией спинномозговой жидкости и рассматривается отдельно.

В настоящем исследовании эффективность повторной лучевой терапии оценивалась по двум критериям: прогрессированию заболевания и прогрессированию отдельных очагов. Таким образом, под прогрессией заболевания мы понимали прогрессирование у пациента по критериям RANO и RANO 2.0, которое включало расширение зоны контрастирования или зоны гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-FLAIR или ухудшение клинического статуса или появление нового очага накопления и данные ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином в динамике, под прогрессией очага понималось нарастание контрастирования, расширение зоны гиперинтенсивного сигнала в зоне T2-FLAIR и/или отрицательной динамики по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином при исключении псевдопрогрессии.

2.3 Оценка функционального и неврологического статуса

Общее состояние пациентов оценивалось посредством интегративного индекса по шкале Карновского.

В первую группу включено (60-70 баллов по шкале Карновского) 26 пациентов (20%); во вторую группу (80-90 баллов по шкале Карновского) включено 104 пациентов (80%) (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение пациентов по функциональному статусу

ИК	Число пациентов
60	4(3,1%)
70	22(16,9%)
80	83(63,9%)
90	21(16,1%)

Для оценки динамики неврологического статуса использовался модифицированный перечень симптомов, сформированный на основе отдельных доменов шкалы NANO и опросника MDASI-BT. Суммарный балл по шкалам NANO и MDASI-BT не рассчитывался. Шкала NANO включает оценку по

следующим пунктам: походка, сила, атаксия, чувствительность, зрительные нарушения, сила мышц лица, речевые нарушения, уровень сознания, поведение (апатия, расторможенность, спутанность сознания). В данной шкале отсутствует оценка эпилептических приступов. Опросник MD Anderson Symptom Inventory for brain tumor (MDASI-BT) включает следующие симптомы: слабость в конечностях половины тела, сложности понимания речи, нарушения воспроизведения речи, эпилептические приступы, зрительные нарушения, изменения внешнего вида, нарушения функций желудочно-кишечного тракта (диарея или запор), раздражительность. Данный опросник не включает оценку болевого синдрома. На основе данной шкалы и опросника мы создали модифицированный перечень симптомов добавив оценку динамики головной боли.

2.4 Лучевая терапия

Процедура подготовки и облучения пациента

Повторная лучевая терапия проводилась с использованием линейных ускорителей различных типов: системы CyberKnife (Accuray), аппаратов Novalis, Primus (Siemens, энергия фотонов 6 МэВ) и TrueBeam (Varian).

Иммобилизация пациента

Иммобилизация пациента являлась обязательным этапом подготовки к лучевой терапии и была направлена на обеспечение воспроизводимого положения головы и минимизацию смещений области интереса в процессе облучения.

Для фиксации использовалась масочная иммобилизация, применяемая как при фракционированной лучевой терапии, так и при стереотаксическом облучении (в том числе на установках CyberKnife, TrueBeam и Novalis). Благодаря использованию современных систем рентгеновской навигации и внутрипроцедурного контроля положения мишени требования к жесткости фиксации несколько ниже, чем при классической рамной стереотаксической радиохирургии (например, на установке «Гамма-нож»).

В качестве средства иммобилизации применялись индивидуальные термопластические маски толщиной 2,4 мм со стандартной перфорацией, без

дополнительных усиливающих элементов. Маски являлись частью системы позиционирования U-PLAST (Brainlab, Munich, Germany), предназначенной для ежедневной фиксации пациентов при проведении лучевой терапии.

Система масочной иммобилизации включала следующие компоненты:

- полукруглую опорную рамку,
- верхнюю (лицевую) и нижнюю (шейно-затылочную) масочные пластины,
- боковые фиксирующие элементы,
- индивидуальный подголовник,
- зубной упор (при необходимости), предотвращающий наклоны головы.

Перед началом лечения пациенту подбирался один из стандартных подголовников, обеспечивающий максимально анатомически корректное положение головы и шеи. В случаях несоответствия стандартных вариантов изготавливался индивидуальный одноразовый подголовник.

Для повышения точности фиксации в области лба, носа и носогубного треугольника дополнительно формировались элементы маски, ограничивающие ротационные движения головы.

Изготовление маски осуществлялось путем размягчения термопластического материала в водяной бане с последующим моделированием по форме головы пациента. По мере охлаждения материал приобретал жесткость, фиксируя заданную форму. Продолжительность процедуры составляла в среднем 15–20 минут.

Проведение топометрической СКТ

При выполнении спиральной компьютерной томографии (СКТ) к системе иммобилизации фиксировался локалайзер, представляющий собой координатное устройство для пространственной привязки изображений. В конструкцию локалайзера входили три панели (передняя и две боковые), в каждую из которых были встроены по три рентгеноконтрастных маркера, расположенных в конфигурации, соответствующей форме буквы «N». Указанные маркеры

обеспечивали формирование трёхмерной координатной системы, используемой в планирующей системе для точного определения положения мишени и последующего дозиметрического планирования.

Укладка пациента осуществлялась в положении на спине на столе компьютерного томографа с фиксацией головы в индивидуальной иммобилизационной системе. Под голову устанавливался специализированный подголовник, обеспечивающий воспроизводимость положения и стабильность анатомической области интереса на протяжении всего исследования.

Топометрическая компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе с толщиной срезов 1,0–1,5 мм, что позволяло достичь высокой пространственной разрешающей способности и точности последующего планирования лучевой терапии.

Планирование облучения

Первом этапом происходит передача медицинских изображений в системы планирования MultiPlan, iPlan, Eclipse. Используются МРТ-исследования в разных режимах (T1 с контрастом и без, T2, T2 FLAIR), ПЭТ-КТ-исследования, технически возможно использование и других средств нейровизуализации, таких как функциональные МРТ, диффузно-взвешенные изображения, спектроскопия, трактография. Далее проводится выравнивание и совмещение всех импортированных исследований. Интегрированные в MultiPlan, iPlan, Eclipse современные математические методы обеспечивают высокую точность совмещения изображений. Однако в части случаев – при локализации очага в конвекситальных отделах, при значительном угле между плоскостями исследований, при различиях в изгибе позвоночника на разных сериях – возникают сложности совмещения. Во всех случаях необходима тщательная проверка совпадения анатомии совмещенных изображений врачом.

Оконтуривание мишени

В большинстве случаев границы мишени при повторном облучении

соответствуют области накопления контрастного вещества по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, отражающей нарушение гематоэнцефалического барьера и наличие опухолевой ткани. Дополнительно при планировании лечения учитываются данные позитронно-эмиссионной томографии с аминокислотными радиофармпрепаратами (ПЭТ-КТ), позволяющие выявлять зоны повышенной метаболической активности опухоли, в том числе за пределами контрастирующихся участков.

Планирование осуществляют с учётом рекомендаций ICRU. Выделяют:

- GTV (gross tumor volume) - основной объём опухоли, который определяется по пред- и послеоперационной МРТ в режимах T1 и T2/Flair с контрастированием;
- CTV (clinical target volume) – клинический объём мишени - область, предположительно содержащую опухолевые клетки, как правило 2-5 мм вокруг GTV. По МРТ эта область инфильтрации обычно неотличима от области перифокального отёка;
- PTV (planning tumor volume) – планируемый объём облучения, включающий в себя GTV+CTV и дополнительный отступ в 0,5 см. от границ CTV, учитывающий погрешности укладки пациента и воспроизводимости плана лечения.

Интеграция данных МРТ и ПЭТ-КТ обеспечивает более точное определение границ макроскопического опухолевого объёма (GTV) и позволяет учитывать биологическую гетерогенность опухоли. В условиях повторного облучения использование расширенных краевых захватов (CTV) ограничено ввиду высокого риска лучевого повреждения ранее облучённых нормальных тканей головного мозга.

В связи с этим в большинстве случаев формирование клинического целевого объёма при радиохирургии и гипофракционировании ограничивается минимальными отступами от GTV и составляет 2-5 мм.

Планируемый объём (PTV) формируется с учётом геометрических погрешностей позиционирования и особенностей используемой системы иммобилизации, как правило, с минимальными краевыми захватами или без них. При классическом и умеренном гипофракционировании объём облучения

формировался по тем же принципам что и первичное облучение с поправкой в формировании CTV, что составляло от 5-15 мм.

Повторное облучение

Повторное облучение проводилось в четырех режимах – классическом, умеренном гипофракционировании, гипофракционировании и радиохирургии. Классическое фракционирование и умеренное гипофракционирование проводили с использованием линейных ускорителей, реализующих облучение с фиксированных полей, дуговых или спиральных методик на аппаратах Primus, TrueBeam и Novalis. Гипофракционирование и радиохирургия проводились на аппаратах Cyber knife (Accuray), Novalis, TrueBeam.

В настоящем исследовании с целью отдельного анализа режимы гипофракционированной лучевой терапии были подразделены на стереотаксическое гипофракционирование (3–7 фракций с РОД 5–9 Гр) и умеренное гипофракционирование (15–17 фракций с РОД 3 Гр). Такое разделение обусловлено различиями в объёмах облучения и клинических характеристиках пациентов: режимы умеренного гипофракционирования преимущественно применялись при крупных объёмах мишени и более низком функциональном статусе пациента.

При облучении в режиме классического фракционирования и умеренного гипофракционирования суммарная очаговая доза (СОД) на прогрессию опухоли не превышала 60 Гр (37-60 Гр) в объеме, соответствующем границам прогрессии и контрастируемой части опухоли по данным МРТ и/или ПЭТ-КТ с захватом 1-1,5 сантиметровой зоны вокруг опухоли. При облучении в режиме гипофракционирования и радиохирургии СОД не превышала 35 Гр (24-35 Гр) с краевым захватом 3-5 мм.

Покрытие объёма мишени оценивали в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU), согласно которым не менее 95% объёма опухоли должно получать не менее 95% предписанной дозы.

Пример оконтуривания мишени и дозного распределения представлен на рисунках 4 и 5.

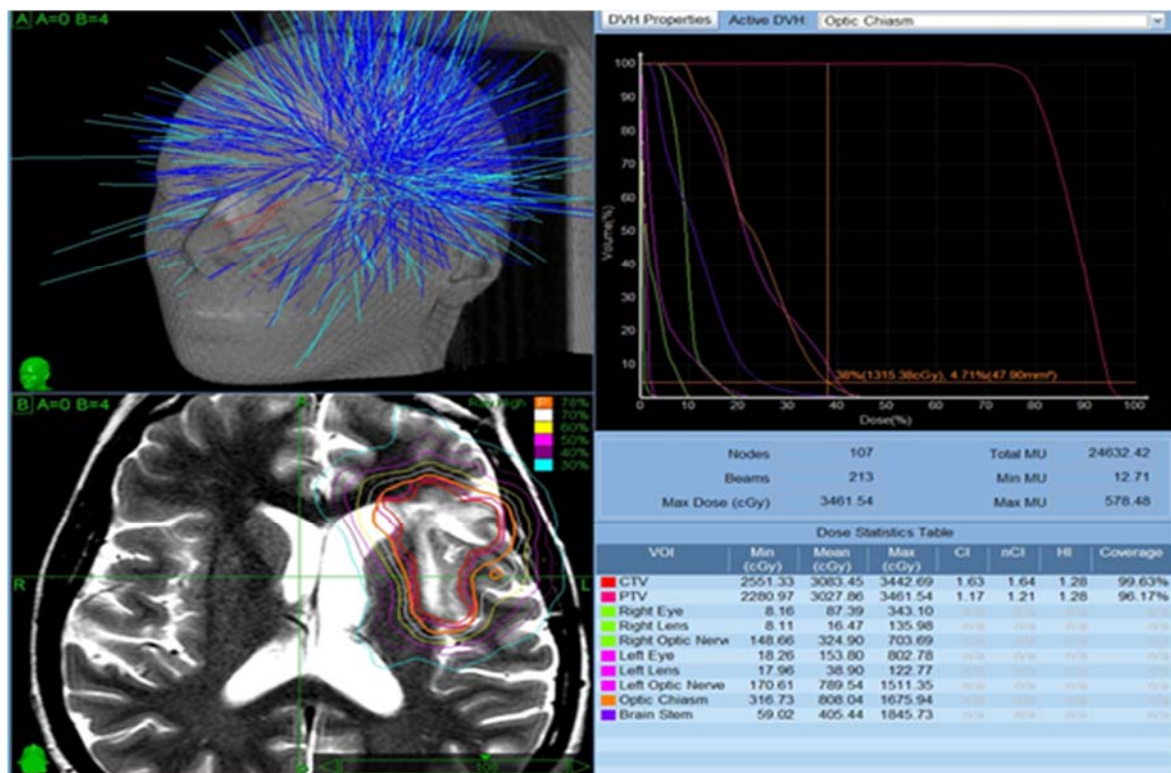


Рисунок 4 - Пример оконтуривания мишени в системе «Multiplan» аппарата Cyber knife

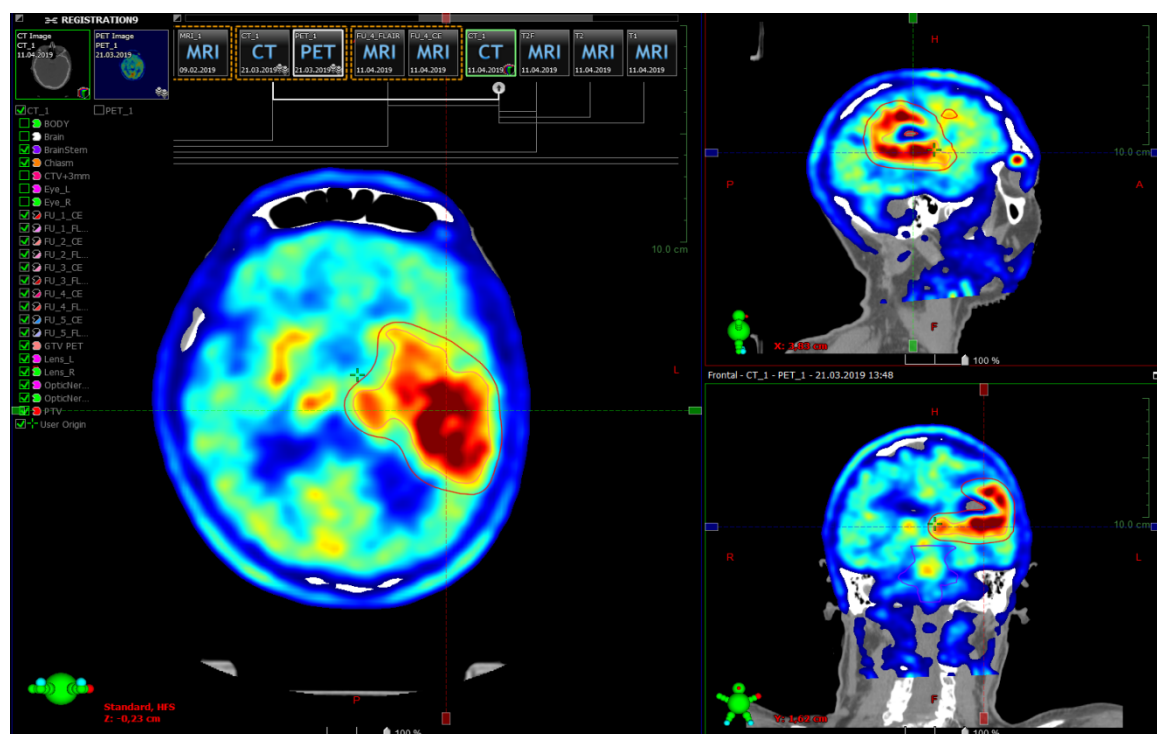


Рисунок 5 - Пример оконтуривания мишени при повторном облучении на аппарате Truebeam в режиме умеренного гипофракционирования 15 фракций с РОД-3Гр

Режим фракционирования

На основании размеров опухоли, её локализации, взаимоотношения с критическими структурами и других клинических параметров определяли режим фракционирования и параметры лучевой терапии, включая количество фракций и разовую очаговую дозу. Количество фракций определялось с учётом общего объёма, количества и формы мишеней, локализации опухоли относительно критических структур, величины предписанной дозы, ожидаемой лучевой нагрузки на здоровые ткани и общего состояния пациента. Выбор режима повторной лучевой терапии определялся размером и объёмом мишени, необходимостью достижения достаточной биологически эффективной дозы и соблюдением ограничений на критические структуры с учётом предшествующего облучения.

При выборе разовой дозы ориентировались на данные RTOG для стереотаксической радиохирургии; также учитывали интервал после первичной лучевой терапии и возможность частичного восстановления толерантности нормальной ткани головного мозга. При увеличении объёма мишени или близости органов риска предпочтение отдавалось фракционированным режимам, позволяющим снизить разовую дозу при сохранении необходимой BED.

Данные RTOG 90-05 использовались как ориентир при выборе разовой дозы с учётом размера облучаемого очага. При увеличении размеров и объёма мишени предпочтение отдавалось гипофракционированным режимам (при очагах до 72 см³ в объеме) с уменьшением дозы за фракцию. Биологическую эквивалентность различных режимов оценивали с использованием линейно-квадратичной модели и показателей BED/EQD2, одновременно учитывая кумулятивную дозовую нагрузку на нормальную ткань головного мозга и критические структуры (Таблица 13).

Режимы фракционирования были разделены на 4 группы: стереотаксическая радиохирургия (одна фракция ≥ 12 Гр), гипофракционирование (разовая очаговая доза > 2 Гр), умеренное гипофракционирование (15 фракций по 3 Гр) и классическое фракционирование (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр). Различные дозы и режимы фракционирования использовались при повторной лучевой терапии: 60 Гр за 30 фракций для классического фракционирования, 6,5 Гр за 5

фракций, 6Гр за 5 фракций и 8Гр за 3 фракции, 5Гр за 7 фракций для гипофракционирования и 18-24 Гр для радиохирургии.

Таблица 13 - Сравнительные радиобиологические характеристики режимов гипофракционирования с расчётом BED и EQD2

Режим	СОД, Гр	BED ₁₀ , Гр	EQD2 ₁₀ , Гр	BED ₂ , Гр	EQD2 ₂ , Гр
3 × 8 Гр	24	43,2	36,0	120,0	60,0
3 × 8,5 Гр	25,5	47,2	39,3	133,9	66,9
3 × 9 Гр	27	51,3	42,8	148,5	74,3
5 × 6 Гр	30	48,0	40,0	120,0	60,0
5 × 6,5 Гр	32,5	53,6	44,7	138,1	69,1
5 × 7 Гр	35	59,5	49,6	157,5	78,8
5 × 7,5 Гр	37,5	65,6	54,7	178,1	89,1
7 × 5 Гр	35	52,5	43,8	122,5	61,3
6 × 5 Гр	30	45,0	37,5	105,0	52,5

Объемы

Медиана планируемого объема мишени (PTV) составила 5,8 см³ при радиохирургии, 13,45 см³ при гипофракционировании, 97,4 см³ при умеренном гипофракционировании и 161 см³ при классическом фракционировании (Таблица 14, рисунок 6). Системная терапия была одновременно у 52% и адъювантно у 89%.

Таблица 14 - Планируемые объемы мишеней при различных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Число очагов	Среднее, см ³	СО	Медиана	Минимум	Максимум
ГФ	107	17.84	14.64	13.45	0.1	72
РХ	11	5.63	2.6	5.8	0.6	10
СТФ	30	161.4	69.5	161	37.5	282.9
У	20	113.9	52.58	97.4	31.1	226

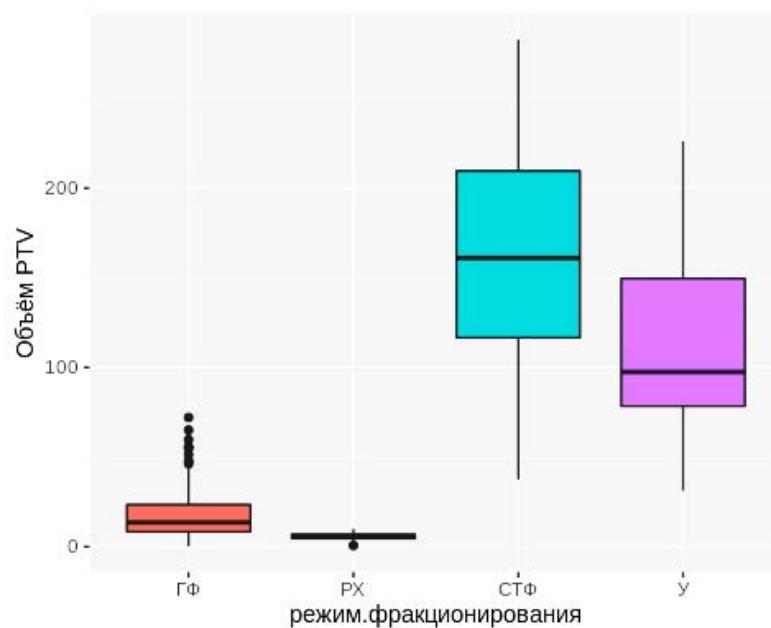


Рисунок 6 - Объемы мишени при различных режимах фракционирования

Выбор дозы при повторном облучении определяется объемом мишени, факторах агрессивности опухоли и дозовым распределением при первичном облучении.

Выбор предписанной дозы при СРХ напрямую, зависит от объёма мишени, который, лимитирует возможности эскалации дозы при СРХ и определяет показания к данному методу лечения. Разовая и суммарная дозы при гипофракционировании пересчитывались из доз, используемых при радиохирургии или классическом фракционировании с помощью линейно-квадратичной модели. Средние суммарные очаговые дозы в использованных режимах фракционирования представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Средние СОД при различных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Число	Среднее	СО	Медиана	Минимум	Максимум
ГФ	107	29.1	4.24	30.00	21.7	42
РХ	11	20.9	2.1	21.95	16.5	23
КФ	30	58.4	8.15	60.00	30.0	66
У	20	45.96	2.2	45.00	44.8	51

Планирование

Дозиметрическое планирование на аппарате CyberKnife основано на решении обратной задачи формирования дозового распределения. План облучения создаётся путём задания комплекса входных параметров, определяющих требования к распределению дозы в мишени и критических структурах. Медицинский физик определяет область интереса и количество расчётных точек, подбирает размеры коллиматоров для каждой мишени, задаёт предписанную дозу, допустимые дозовые ограничения на критические структуры, коэффициенты значимости дозовых ограничений, максимально допустимое количество мониторинговых единиц, а также ряд дополнительных параметров. Целенаправленное изменение указанных характеристик позволяет добиться оптимального для конкретного пациента дозового распределения.

Для повышения конформности облучения и обеспечения выраженного градиента дозы на границе мишени используются искусственные критические структуры (shell), представляющие собой оболочки, создаваемые на определённом расстоянии от мишени. Формирование плана облучения предусматривает поиск компромисса между конформностью дозового распределения, обеспечением необходимого покрытия мишени и соблюдением дозовых ограничений на критические структуры, с одной стороны, и продолжительностью сеанса облучения, интегральной лучевой нагрузкой и рациональным использованием аппаратного времени — с другой.

Важными характеристиками качества плана являлись количество мониторинговых единиц, число пучков и степень конформности дозового распределения. Медицинский физик проводил визуальную оценку распределения дозы, стремясь минимизировать избыточное распространение низкодозных областей за пределы мишени и образование локальных участков повышенной дозы. По гистограммам «доза–объём» оценивали покрытие мишени предписанной дозой, степень неоднородности дозного распределения, а также дозовые нагрузки на критические структуры. В большинстве случаев 75–85% изодозная кривая охватывала не менее 95% объёма мишени при соблюдении толерантных дозовых

нагрузок на все критические структуры. Стандартный план облучения включал около 130–180 пучков, однако при сложной конфигурации или множественном характере мишеней их количество могло превышать 300.

Допустимые дозовые нагрузки на некоторые критические структуры представлены в таблице 16 [7]. При неравномерном облучении нормальных тканей возникает вопрос определения дозы в критическом органе в конкретном плане облучения. Для разных органов этот вопрос решается по-разному. Нервные ткани биологически являются последовательно реагирующими тканями, что практически означает, что повреждения коррелируют с дозами в «горячих» точках или небольших объемах. В стволе контролируется доза, приходящаяся на 1 см³ его объема. В зрительных нервах, формально «горячей» дозой считается доза на 5% объема.

Таблица 16 - Допустимые дозовые ограничения за фракцию на критические структуры при различных режимах фракционирования

Режим облучения	Головной мозг (D15 см ³), Гр	Ствол мозга (D1 см ³), Гр	Глаз (D5%), Гр	Зрительный нерв и хиазма (D5%), Гр	Гипофиз, Гр	Улитка (Dmean), Гр
1 фракция	12	12	8	8–10	6–8	4
3 фракции	6,0–6,5	6,0–6,5	4,5	4,5–5,5	–	2–3
5 фракций	4–5	4–5	3,5	3,5–4	–	2

Примечание: D1 см³ — доза, получаемая 1 см³ объёма структуры; D5% — доза, получаемая 5% объёма структуры; Dmean — средняя доза

Планирование облучения в режимах классического фракционирования и умеренного гипофракционирования на линейных ускорителях «Primus», TrueBeam, Novalis осуществлялось в системах планирования «Амфора», «Eclipse», «iPlan». Для расчетов использовались топометрические МРТ, данные ПЭТ-КТ и спиральное КТ исследования, выполненные до- и после контрастного усиления. Лечение проводилось с применением индивидуальной масочной фиксации. Облучение методиками 3D конформной лучевой терапии, IMRT и VMAT. Дозовое распределение формировалось с учётом требований Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU), с обеспечением покрытия не менее 95% планируемого объёма (PTV) предписанной дозой при одновременном

соблюдении дозовых ограничений для критических структур (ствол мозга, зрительные нервы, хиазма и др.). При повторном классическом фракционировании дозовые ограничения на критические структуры определяли с учётом ранее полученной лучевой нагрузки, интервала между курсами лечения и рекомендаций QUANTEC, используя расчёт суммарной биологически эквивалентной дозы (EQD2).

Постлучевые осложнения

Острая токсичность, связанная с лечением, регистрировалась при ежедневном наблюдении за всеми пациентами во время лечения. Наблюдение через 6 недель после завершения лучевой терапии и каждые 3-4 месяца после этого включало физикальное обследование и КТ и / или МРТ до прогрессирования опухоли.

Градация нежелательных явлений выполнялась в соответствии с критериями CTCAE v5.0. Токсичность определялась как острая (≤ 3 месяцев после ЛТ) или поздняя (> 3 -х месяцев после ЛТ) токсичность.

2.5 Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.3) в IDE RStudio (Version 1.3.1056) и программного обеспечения Medcalc. Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке описывали с помощью средних значений, стандартного отклонения, медианы и квартилей, категориальных величин – в процентном формате.

Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В отдельных анализах для сравнения средних значений количественных признаков между независимыми группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различие в распределениях категориальных переменных тестировали с помощью критерия

Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между фактом развития некроза и его предикторами проводили многомерный анализ с помощью бинарной логистической регрессии. Для исследования взаимосвязи ряда предикторов и беспрогрессивной выживаемости использовался регрессионный анализ Кокса. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing) и дополнительных пакетов rms 6.0-1 и emmeans 1.4.8. Для оценки влияния предикторов на выживаемость без локального прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с включением уникального идентификатора пациента в качестве кластера и расчётом робастных стандартных ошибок, что позволяло учитывать наличие нескольких очагов у одного пациента. На основании полученных моделей строились предсказанные кривые выживаемости (для категориальных предикторов) и оценки вероятности беспрогрессивной выживаемости в зависимости от значения количественных предикторов, которые включались в модели после трансформации с использованием ограниченных кубических сплайнов с тремя степенями свободы.

Для сравнительного анализа повторной лучевой терапии и хирургического лечения были сформированы две объёмные страты — группы относительно малых и крупных объёмов прогрессирования; внутри каждой страты группы лечения подбирались по сопоставимости медианы суммарного объёма опухолевого поражения и других ключевых прогностических характеристик.

Конечные точки исследования

Выживаемость без локального прогрессирования (локальный контроль) определялась как время от повторной лучевой терапии до выявления локального прогрессирования опухоли по данным МРТ и/или ПЭТ-КТ либо до даты последнего наблюдения при отсутствии признаков прогрессирования. Выживаемость без прогрессирования рассчитывалась как интервал от момента

проведения повторного локального лечения (повторной лучевой терапии или повторного хирургического вмешательства) до регистрации любого прогрессирования заболевания либо смерти пациента от любой причины

Общая выживаемость рассчитывалась от момента проведения повторного локального лечения до смерти пациента от любой причины либо даты последнего контакта при цензурировании данных. Также рассчитывалась полная общая выживаемость от момента верификации диагноза до смерти пациента от любой причины либо до даты последнего контакта при цензурировании данных. Дополнительно оценивалась частота развития постлучевых осложнений, включая острые лучевые реакции, псевдопрогрессию и поздние постлучевые реакции.

Расчёт мощности и объёма выборки

Предварительный расчёт объёма выборки для сравнительного анализа беспрогрессивной выживаемости проводился с использованием лог-рангового теста при уровне статистической значимости $\alpha=0,05$ и мощности 80%. В подгруппе пациентов с крупными объёмами опухоли предполагались различия в беспрогрессивной выживаемости порядка 4–5 против 8–9 месяцев (HR около 0,5–0,6), при которых требуемый объём выборки составлял около 35–45 пациентов, что соответствовало фактической численности подгруппы.

В подгруппе пациентов с малыми объёмами предполагались менее выраженные различия (HR около 0,7–0,8), для выявления которых требовался больший объём выборки. Фактическая численность данной подгруппы была меньше расчётной, что учитывалось при интерпретации результатов сравнительного анализа.

Для анализа общей выживаемости при ожидаемых умеренных различиях между группами требуемый объём выборки превышал фактическую численность подгрупп, что ограничивало статистическую мощность данного анализа. Анализ локального контроля проводился на уровне 163 очагов; при интерпретации результатов учитывалось наличие нескольких очагов у отдельных пациентов.

2.6 Резюме второй главы

Проанализирована когорта из 130 пациентов с глиобластомой, которой была проведена повторная лучевая терапия по поводу прогрессирования и контрольная группа из 69 пациентов, в которой проводилось хирургическое лечение прогрессии.

В основной группе медиана возраста составила 50,5 лет, при относительно равномерном распределении по полу, наиболее частой локализацией опухоли являлись лобная и височная доли, что соответствует типичному распределению при глиобластомах. Молекулярно-генетические характеристики (отсутствие IDH-мутаций и умеренная доля MGMT-метилирования) отражают преобладание агрессивного биологического варианта опухоли.

Большинство пациентов перенесли субтотальную резекцию с последующей комбинированной химиолучевой терапией на основе темозоломида, что соответствует современным клиническим рекомендациям, трем пациентам удаление не проводилось. Несмотря на проведённое комбинированное лечение, медиана времени до первого прогрессирования составила 9,6 месяцев, что несколько превышает литературные данные и может отражать особенности выборки и проводимого лечения и соответствует критериям отбора. При этом интервал до проведения повторной лучевой терапии был существенно больше (медиана 17,5 месяцев), что свидетельствует о вариабельности течения болезни и эффективности последующих линий терапии.

Лечебная тактика при прогрессировании была преимущественно медикаментозной с широким применением бевацизумаба, в ряде случаев в сочетании с повторной лучевой терапией.

Контрольная группа пациентов, перенёсших повторные хирургические вмешательства, характеризовалась сопоставимыми демографическими показателями. Хирургическая тактика носила индивидуализированный характер с применением современных технологий (нейромониторинг, 5-АЛА, операции с пробуждением), что позволило достичь высокой доли радикальных вмешательств.

Перед повторной лучевой терапией прогрессирование выявлено у 90(69,2%)

пациентов на основании критериев RANO (RANO 2.0) и данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, у 40(30,8%) пациентов прогрессирование выявлено на основании только критериев RANO (RANO 2.0). В основной группе среди 130 пациентов было выявлено 168 очагов прогрессии глиобластомы после предшествующего лечения.

В целом исследуемая когорта отличается от общей популяции пациентов глиобластомой более благоприятными показателями времени до прогрессирования и длительным интервалом до повторного лечения, что, вероятно, связано с селекцией пациентов, доступностью специализированной помощи и применением активной мультимодальной терапии, при сохранении типичных молекулярно-биологических характеристик заболевания.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

В исследование включено 130 пациентов с суммарным количеством очагов 168. Медиана катamnестического наблюдения составила 75 месяцев (интервал 12-157 месяцев). Данные нейровизуализационных исследований (МРТ, ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином головного мозга) были доступны для 128 пациентов. МР-данные – во всех случаях, данные ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином до повторной лучевой терапии – 99 случаев, данные ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином после повторной лучевой терапии – 66 пациентов.

3.1 Локализация и сроки прогрессии после комбинированной химиолучевой терапии

В основной группе медиана времени до первого прогрессирования составила 9,6 месяцев (95% ДИ 8,6-10,6). Медиана времени от конца первичного лечения до начала повторной лучевой терапии составила 17,5 месяцев (95% ДИ 16,43-20,2).

Для изучения локализации прогрессии после комбинированной химиолучевой терапии относительно 80% изодозной линии (в пределах 60 Гр) в программу «Амфора» были загружены МРТ с контрастным усилением и ПЭТ-КТ с подтвержденным диагнозом прогрессии. Планы первичного облучения были доступны для 77 пациентов. У 49(63,6%) пациентов прогрессия была центральной (более 95% объема прогрессии в пределах 60 Гр изодозной линии), у 3(3,9%) пациентов прогрессия «in-field» (80–95% объема прогрессии в пределах 60 Гр изодозной линии), у 9(11,7%) пациентов наблюдалась краевая прогрессия (20–80% объема прогрессии в пределах 60 Гр изодозной линии), у 16(20,8%) пациентов дистантная прогрессия - менее 20% объема в пределах 60 Гр изодозной линии (Рисунок 7). Мы отнесли центральную, «in-field», краевую прогрессию к локальным формам прогрессирования. Таким, образом у 61(79,2%) пациента наблюдалось локальное прогрессирование заболевания.

■ Центральная ■ «In-field» ■ Краевая ■ Дистантная

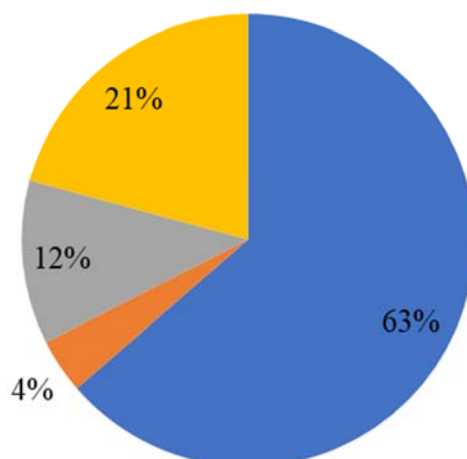


Рисунок 7 - Распределение пациентов с различным типом первой прогрессии у пациентов, после комбинированной химиолучевой терапии

Пример оконтуривания мишени отделения радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко: Локальная прогрессия у пациента с глиобластомой IM Ki-67 до 20% через год после комбинированного лечения. При ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином ИНмакс. накопления РФП в теменной доле = 2,18 (Рисунок 8).

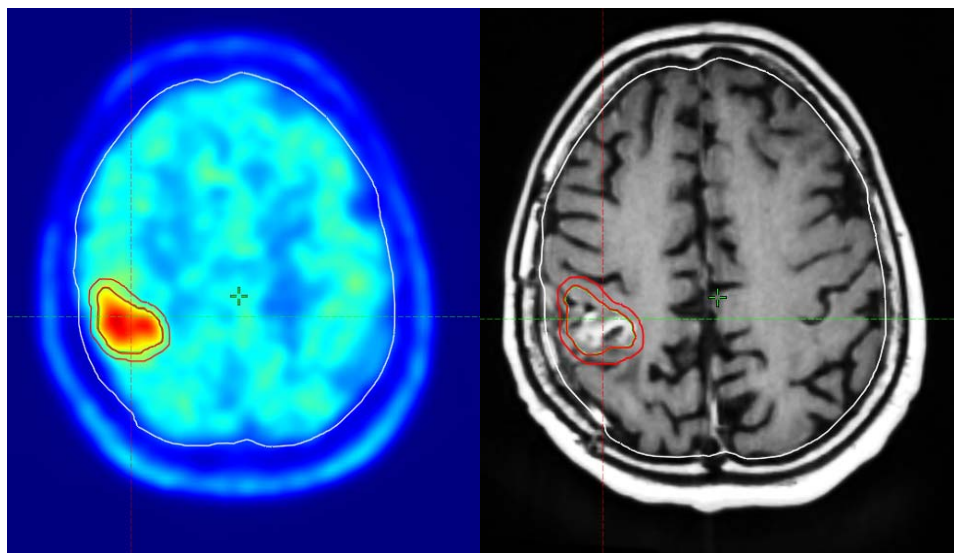


Рисунок 8 – Оконтуривание мишени по данным ПЭТ-КТ в сравнении с МРТ при повторном облучении у пациентов с прогрессией глиобластомы: GTV включает очаг гиперфиксации РФП при ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином и очаги накопления контрастного вещества. CTV сформирован как GTV+5мм краевого захвата. Режим фракционирования 5 фракций по 6,5Гр к прогрессии опухоли в теменной доле правого полушария головного мозга (объем PTV=23,6 см³)

Через 3 месяца после лечения отмечена положительная динамика (Рисунок 9).

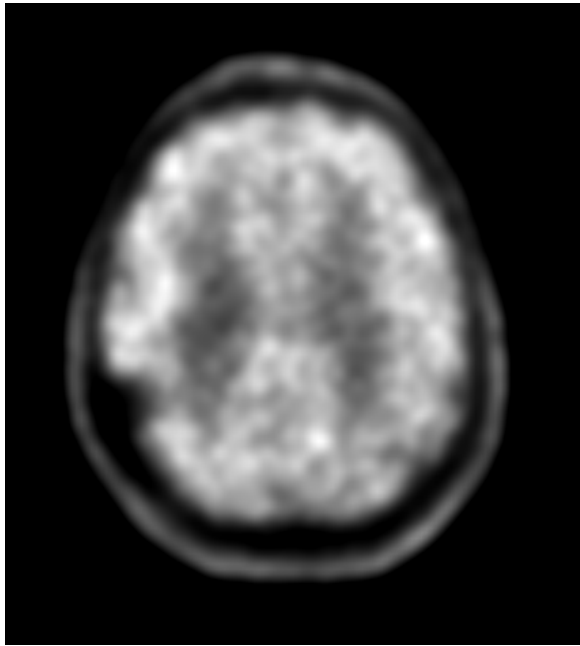


Рисунок 9 - ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином через 3 месяца после СТЛТ в режиме гипофракционирования очаг неравномерно повышенного патологического накопления РФП с ИН макс. 1,55 (ранее 2,18) - положительная динамика

Локализация прогрессии перед повторной лучевой терапией

Перед повторной лучевой терапией прогрессирование выявлено у 90 (69,2%) пациентов на основании критериев RANO и данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, у 40 (30,8%) пациентов прогрессирование выявлено на основании только критериев RANO. Среди 130 пациентов было выявлено 168 очагов прогрессии глиобластомы после предшествующего лечения; у 100 пациентов был выявлен единичный очаг, у 25 пациентов – 2 очага, у 2 пациентов – 3 очага и еще у 3 пациентов – 4 очага.

При оценке по пациентам у 99 (76,2%) пациентов наблюдалась только локальная прогрессия, у 19 (14,6%) только дистантная и у 12 (9,2%) пациентов комбинированная-локальная и дистантная (Рисунок 10). При оценке по очагам наблюдалось 114 очагов локальной прогрессии (к локальной прогрессии отнесены прогрессии, которые относятся к «central», «in field», «marginal» по классификации EORTC) и 54 очагов дистантного прогрессирования.



Рисунок 10 - Распределение пациентов с различным типом прогрессии у пациентов перед повторной лучевой терапией

При сравнении групп с использованием критерия Хи-квадрат не было выявлено статистически значимых различий в локализации очага прогрессирования по классификации МКБ в зависимости от режима фракционирования ($p=0,154$). Также не было выявлено статистически значимых различий в количестве очагов определенного типа прогрессии в зависимости от режима фракционирования ($p=0,497$, таблица 17).

Таблица 17 - Распределение очагов прогрессии по локализации и типу прогрессирования

Параметр		ГФ	РХ	СТФ	У	p
N 168		107	11	30	20	
Локализация по МКБ (%)	C71.0	18 (16.8)	1 (9.1)	6 (20.0)	3 (15.0)	0.154
	C71.1	36 (33.6)	6 (54.5)	9 (30.0)	5 (25.0)	
	C71.2	20 (18.7)	2 (18.2)	4 (13.3)	4 (20.0)	
	C71.3	19 (17.8)	2 (18.2)	5 (16.7)	1 (5.0)	
	C71.4	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	C71.5	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	C71.7	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	
	C71.8	5 (4.7)	0 (0.0)	5 (16.7)	7 (35.0)	
Тип прогрессии (%)	дистантная	40 (37.4)	2 (18.2)	9 (30.0)	5 (25.0)	0.497
	локальная	67 (62.6)	9 (81.8)	21 (70.0)	15 (75.0)	

В контрольной группе (69 пациентов) медиана времени до прогрессирования составила 9,4 месяца (95% ДИ 8,1-10,0). Наиболее распространённой локализацией опухоли являлись височная и лобная доли (по 33,3% и 23,2% соответственно), тогда как множественное поражение отмечено у 15,9% пациентов. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование носило локальный характер (92,8%), значительно реже наблюдались дистантные (4,3%) и комбинированные (2,9%) варианты (Рисунок 11).

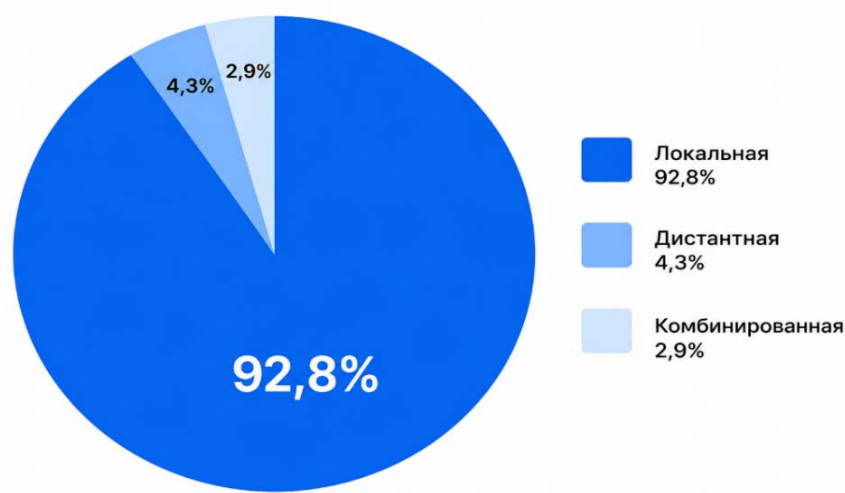


Рисунок 11 - Распределение пациентов с различным типом прогрессии у пациентов перед повторной хирургией

Распределение пациентов контрольной группы по локализации прогрессии представлено в таблице 18.

Таблица 18 - Распределение пациентов контрольной группы по локализации прогрессии

Локализация	Число пациентов	% от общего числа
Лобная доля	16	23,2
Височная доля	23	33,3
Теменная доля	12	17,4
Затылочная доля	7	10,1
Множественная локализация	11	15,9

3.2 Беспрогрессивная выживаемость и локальный контроль

В анализ беспрогрессивной выживаемости включены 130 пациентов. Беспрогрессивную выживаемость оценивали на уровне пациентов ($n=130$), а локальный контроль — на уровне 163 из 168 облучённых очагов, для которых были доступны данные динамического нейровизуализационного наблюдения. Прогрессия после повторной лучевой терапии выявлена у 107(82,3%) пациентов, стабилизация заболевания у 23(17,7%) пациентов. Медиана беспрогрессивной выживаемости в целом по группе составила 6,7 мес. (95% ДИ 5,6-7,7). Беспрогрессивная выживаемость на сроке 6; 12 и 24 месяцев составила 54,6%; 14,6% и 2,6% соответственно (Рисунок 12).

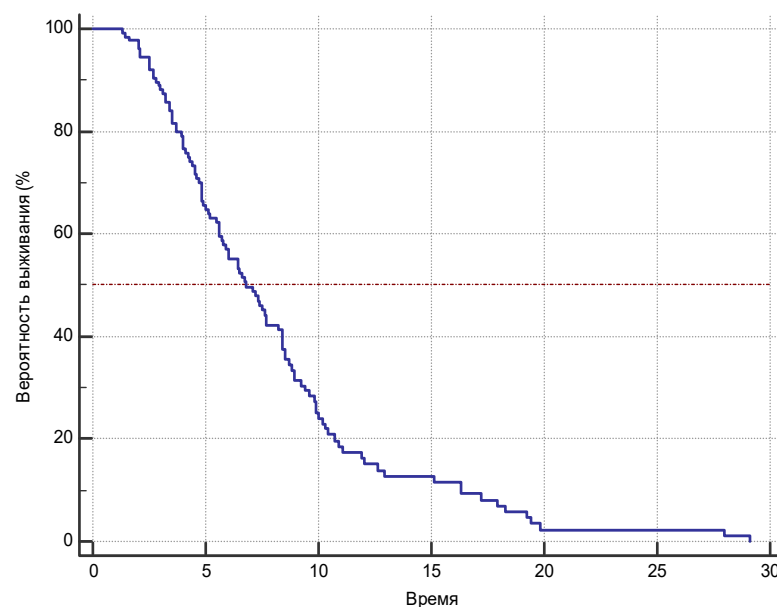


Рисунок 12 – Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования пациентов после повторной лучевой терапии

При анализе по пациентам данные однофакторного анализа показали, что функциональный статус ≤ 70 ($p=0,007$) был значимым клиническим фактором высокого риска прогрессирования заболевания.

Факторы пол, возраст, суммарный объем очагов при повторной лучевой терапии, число очагов, время до первого прогрессирования, время между проведением ХЛТ и повторной лучевой терапией <12 месяцев, бевацизумаб совместно с повторной лучевой терапией, бевацизумаб до повторной лучевой

терапии, повторное хирургическое лечение после СТЛТ не оказались статистически значимыми. Дополнительно проведён анализ влияния варианта системной терапии на результаты лечения. Статистически значимых различий в беспрогрессивной выживаемости между пациентами, получавшими бевацизумаб в комбинации с ломустином, иринотеканом или другими препаратами, не выявлено.

В данном исследовании медиана беспрогрессивной выживаемости после радиохирургии составила 7,6 месяца (95% ДИ 5,7–8,4), после гипофракционирования — 7,3 месяца (95% ДИ 5,6–8,7), после умеренного гипофракционирования — 4,3 месяца (95% ДИ 4,0–5,5), после классического фракционирования — 8,4 месяца (95% ДИ 6,4–10,2).

Локальный контроль

Из 168 облучённых очагов данные динамического нейровизуализационного наблюдения были доступны для 163 (97,0%); именно эти 163 очага были включены в анализ локального контроля. Локальная прогрессия зарегистрирована в 105 (64,4%) из 163 очагов за весь период наблюдения. Показатели локального контроля через 6 и 12 месяцев составили 65,3% и 23,1% соответственно.

В таблице 19 представлена оценка влияния предикторов, полученных в однофакторных моделях пропорциональных рисков Кокса и р-значения (тест отношения правдоподобий). Было выявлено, что объем, локализация очага и тип прогрессии являются статистически значимыми предикторами выживаемости без локальной прогрессии.

Попарные сравнения очагов разной локализации представлены в таблице 20. Несмотря на значимость фактора локализации в однофакторном анализе, попарные различия между группами не достигли статистической значимости, а в многофакторной модели эффект нивелировался.

Таблица 19 - Коэффициенты, полученные в однофакторных регрессионных моделях Кокса

Переменная	HR [95% ДИ]	p
СОД	1.08 [0.65; 1.80]	0.9334
Объем PTV $\geq$ 18см ³	1.53 [1.05; 2.33]	0.048
Локализация по МКБ – C71.2	1.20 [0.63; 2.29]	0.04117*
Локализация по МКБ – C71.3; C71.4	1.87 [1.11; 3.16]	
Локализация по МКБ – C71.0; C71.5	1.05 [0.48; 2.30]	
Локализация по МКБ – C71.7; C71.8	2.12 [1.13; 3.96]	
Дистантный тип прогрессии	0.55 [0.33; 0.94]	0.02788

* – попарные сравнения представлены в таблице 24

Таблица 20 - Попарные сравнения медиан времени до локальной прогрессии в зависимости от локализации очагов

Сравнение	HR [95% ДИ]	P
C71.1 / C71.2	0.83 [0.34; 2.0]	0.9802
C71.1 / C71.3; C71.4	0.53 [0.26; 1.1]	0.1267
C71.1 / C71.0; C71.5	0.96 [0.32; 2.9]	≈ 1
C71.1 / C71.7; C71.8	0.47 [0.20; 1.1]	0.1299
C71.2 / C71.3; C71.4	0.64 [0.29; 1.4]	0.5368
C71.2 / C71.0; C71.5	1.15 [0.36; 3.6]	0.9975
C71.2 / C71.7; C71.8	0.57 [0.22; 1.5]	0.4731
C71.3; C71.4 / C71.0; C71.5	1.79 [0.64; 5.0]	0.5358
C71.3; C71.4 / C71.7; C71.8	0.89 [0.39; 2.0]	0.9943
C71.0; C71.5 / C71.7; C71.8	0.49 [0.15; 1.6]	0.4636

Медианы времени до локального прогрессирования, полученные с помощью моделей, представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Оценки медиан времени до локальной прогрессии, полученные с помощью моделей

Переменная	Значение	Медиана [95% ДИ]
Объем РТВ	$<18\text{см}^3$	9.6 [7.4; 16.3]
	$\geq 18\text{см}^3$	8.2 [6.8; 9.4]
Локализация по МКБ	C71.1	9.4 [8.4; 11.1]
	C71.2	8.5 [7.3; 10.6]
	C71.3; C71.4	7.3 [6.0; 8.4]
	C71.0; C71.5	8,9 [7.3; 16.3]
	C71.7; C71.8	6.7 [5.2; 8.4]
Тип прогрессии	Дистантный	10.2 [8.5; 16.3]
	Локальный	7.7 [7.3; 8.4]

В однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса дистантный тип прогрессии был ассоциирован с лучшим локальным контролем по сравнению с локальным типом с $\text{HR} = 0.55$; (95% ДИ 0.33–0.94; $p = 0.028$). Также C71.3/C71.4 ($\text{HR} = 1.87$; 95% ДИ 1.11–3.16) и C71.7/C71.8 ($\text{HR} = 2.12$; 95% ДИ 1.13–3.96), а также объем очага $\geq 18\text{ см}^3$ ($\text{HR} = 1.53$; 95% ДИ 1.05–2.33) были ассоциированы с повышенным риском локального прогрессирования ($p < 0,05$ для всех факторов, рисунок 13, 14, 15).

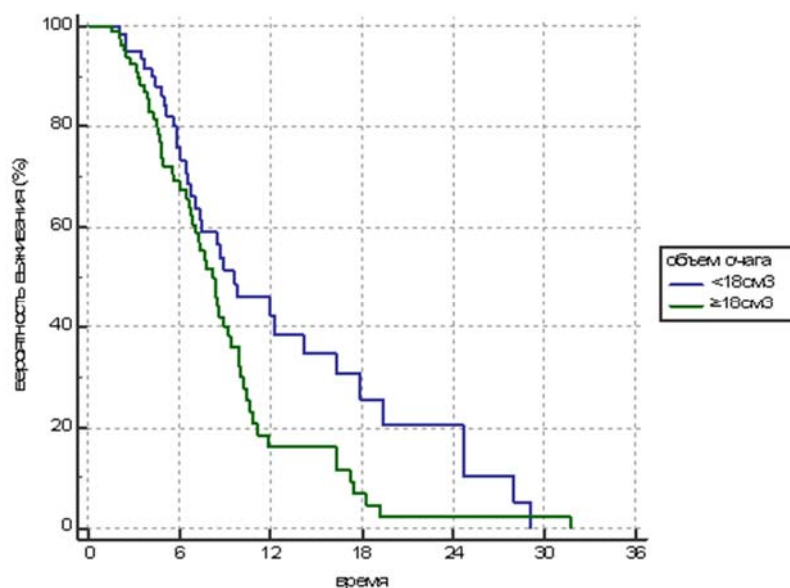


Рисунок 13 - Локальный контроль в зависимости от объема очага

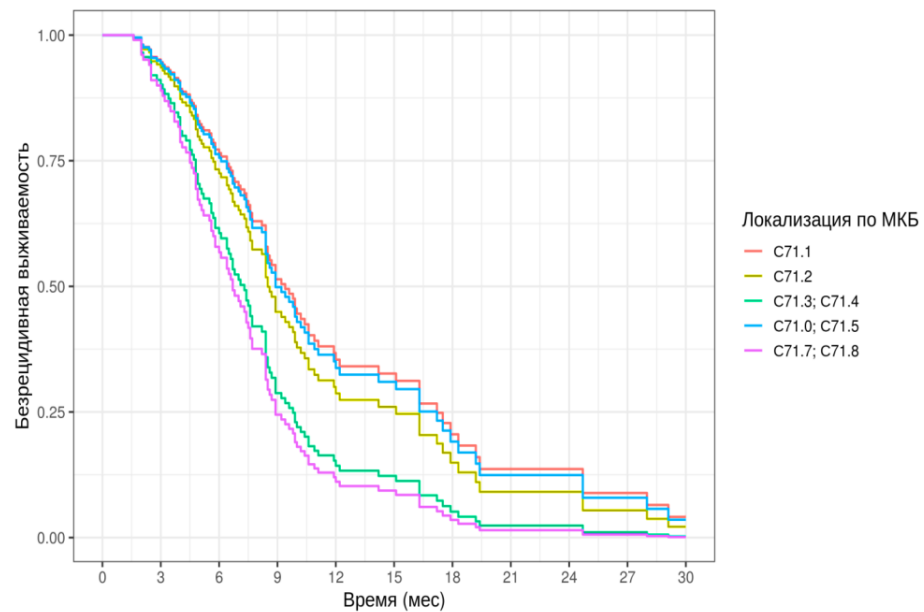


Рисунок 14 - Локальный контроль в зависимости от локализации очага

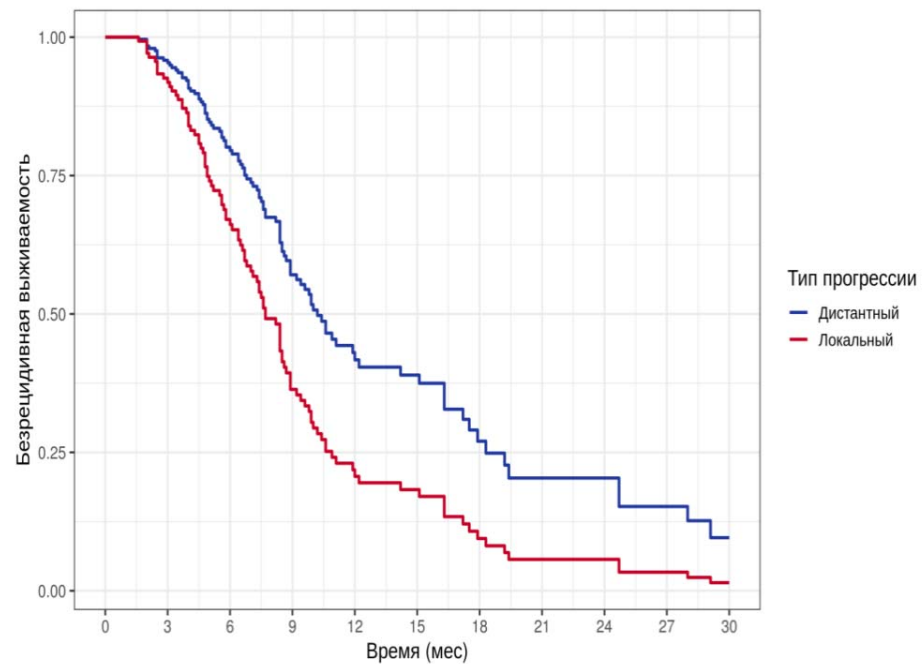


Рисунок 15 - Локальный контроль в зависимости от типа прогрессии

В таблице 22 представлены результаты многофакторного анализа с включением статистически значимых предикторов. Статистически значимым предиктором риска локального прогрессирования был только тип прогрессии, таким образом при локальном типе прогрессии хуже локальный контроль.

Таблица 22 - Оценки, полученные в многофакторной модели Кокса

Переменная	HR [95% ДИ]	P
Локальный тип прогрессии	1.85 [1; 3.1]	0.02
Объем очага $\geq 18\text{см}^3$	1.4 [0.89; 2.17]	0.13
Локализация очага по МКБ	1.1[0.81; 2.3]	0.37

Для сравнения режимов и анализа выживаемости без локальной прогрессии после повторной лучевой терапии были отобраны очаги, сопоставимые по объёму, пролеченные в режимах умеренного гипофракционирования (19 очагов) и классического фракционирования (22 очага). По данным однофакторного анализа выявлены статистически значимые различия в локальном контроле между данными режимами ($\chi^2=5,024$; $p=0,025$, рисунок 16). Локальный контроль после проведения лучевой терапии в режиме классического фракционирования был статистически значимо выше, чем в режиме умеренного гипофракционирования (Таблица 23).

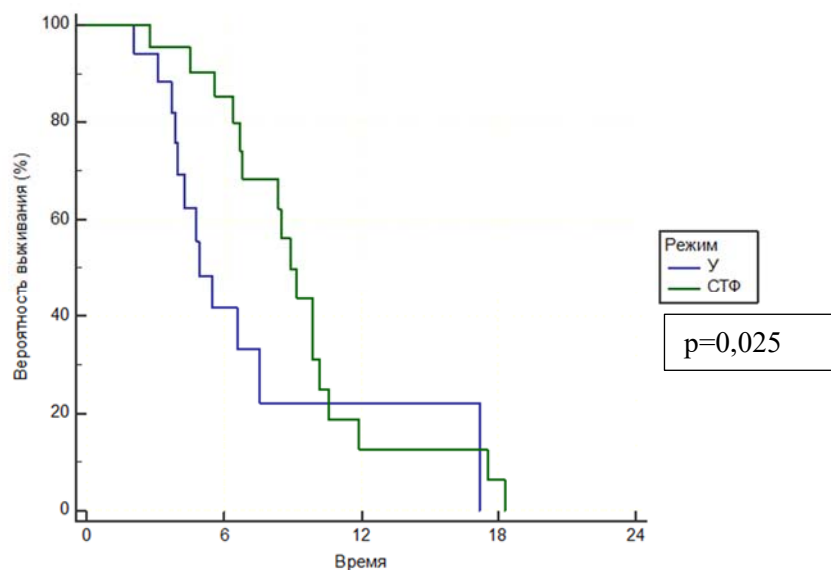


Рисунок 16 - Кривые Каплана–Мейера выживаемости без локальной прогрессии в зависимости от режима фракционирования

Таблица 23 - Показатели выживаемости без локальной прогрессии в зависимости от режима фракционирования

Режим	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
СТФ	9,426	0,951	7,562–11,291	8,9	6,8–10,2
У	7,597	1,559	4,541–10,652	4,9	4,0–7,6
Вся группа	8,373	0,802	6,801–9,945	7,6	6,4–9,9

3.3 Оценка динамики по данным ПЭТ-КТ

В каждом очаге был описан(рентгенологом) индекс максимального накопления радиофармпрепарата до и после проведения повторной лучевой терапии. Динамика индекса максимального захвата РФП была доступна для 71 очага. В 63(88,7%) очагах после проведения повторной ЛТ отмечалось снижение индекса накопления РФП, однако в 7(9,9%) очагах наблюдалось повышение индекса, в одном (1,4%) очаге без динамики.

Статистически значимых различий в динамике индекса накопления РФП между режимами фракционирования выявлено не было ($p=0,497$). При этом отмечалась тенденция к большему снижению показателя при использовании классического фракционирования и меньшему — при радиохирургии. Разница накопления РФП при ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином до и после повторной лучевой терапии в зависимости от режима фракционирования представлена в таблице 24 и на рисунке 17.

Таблица 24 - Разница накопления РФП при ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином до и после повторной лучевой терапии в зависимости от режима фракционирования

Режим фракционирования	Число	Среднее	СО	Медиана	Минимум	Максимум
ГФ	44	0.64	0.72	0.64	-1.00	2.89
РХ	7	0.71	0.67	0.6	-0.17	1.93
СТФ	10	0.89	0.46	0.93	0.21	1.44
У	10	0.77	0.61	0.88	-0.52	1.52

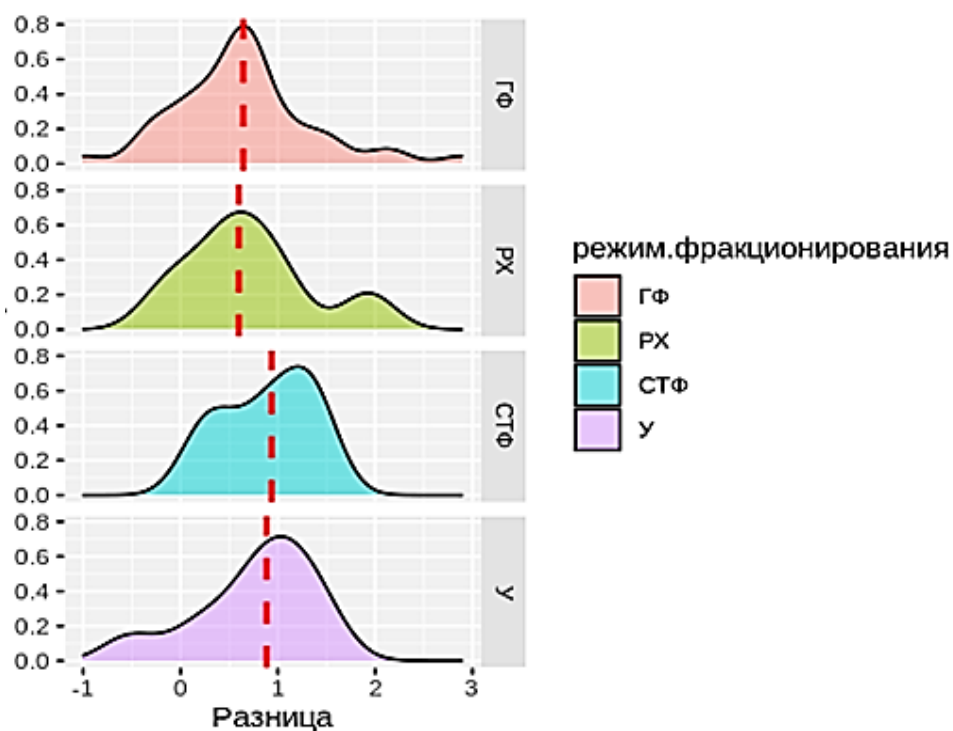


Рисунок 17 - Графическое отображение разницы максимального накопления РФП до и после повторной лучевой терапии в зависимости от режима

3.4 Общая выживаемость

Общая выживаемость проанализирована для всех 130 пациентов. Данные о дате смерти были известны у 72 (55,4%) пациентов; остальные наблюдения были цензурированы на дату последнего доступного контакта. Медиана общей выживаемости от начала повторной лучевой терапии составила 14,7 месяца (95% ДИ 12,6–19,2). Общая выживаемость через 12, 24 и 36 месяцев составила 64,9%, 29,4% и 19,4% соответственно (Рисунок 18).

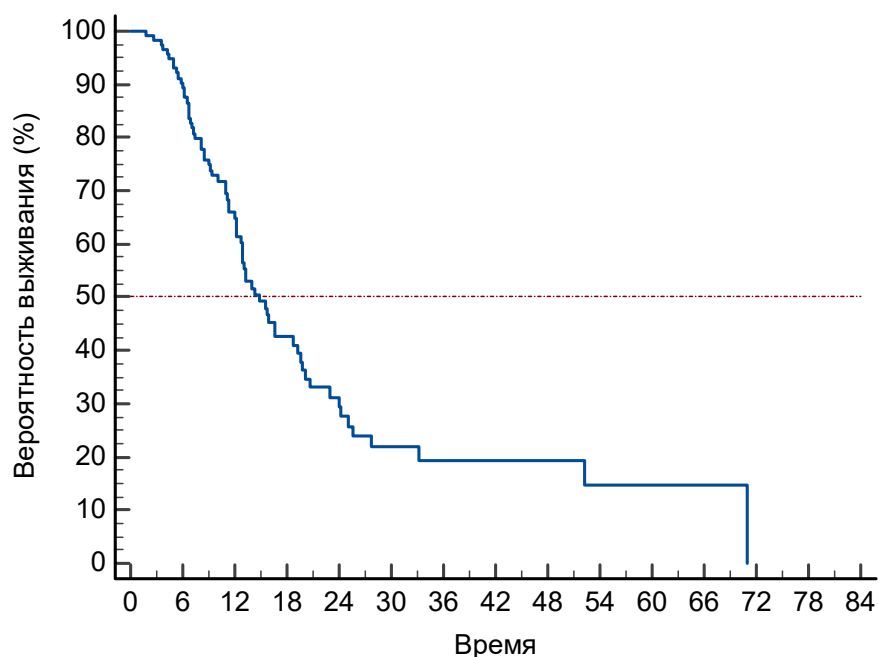


Рисунок 18 - Кривая Каплан-Мейера общей выживаемости пациентов в целом по группе после повторной лучевой терапии

В однофакторном анализе с построением кривой Каплана-Мейера такие факторы как индекс Карновского 80-90 ($p < 0,0001$, рисунок 19, таблица 25), суммарный объем очагов $< 47 \text{ см}^3$ ($p = 0,01$, рисунок 20, таблица 26), локальный тип прогрессирования ($p = 0,0007$, рисунок 21, таблица 27) были связаны с более высокими значениями общей выживаемости после повторной лучевой терапии. Статистически значимых различий в общей выживаемости между пациентами, получавшими бевацизумаб в комбинации с ломустинном, иринотеканом или другими препаратами, не выявлено.

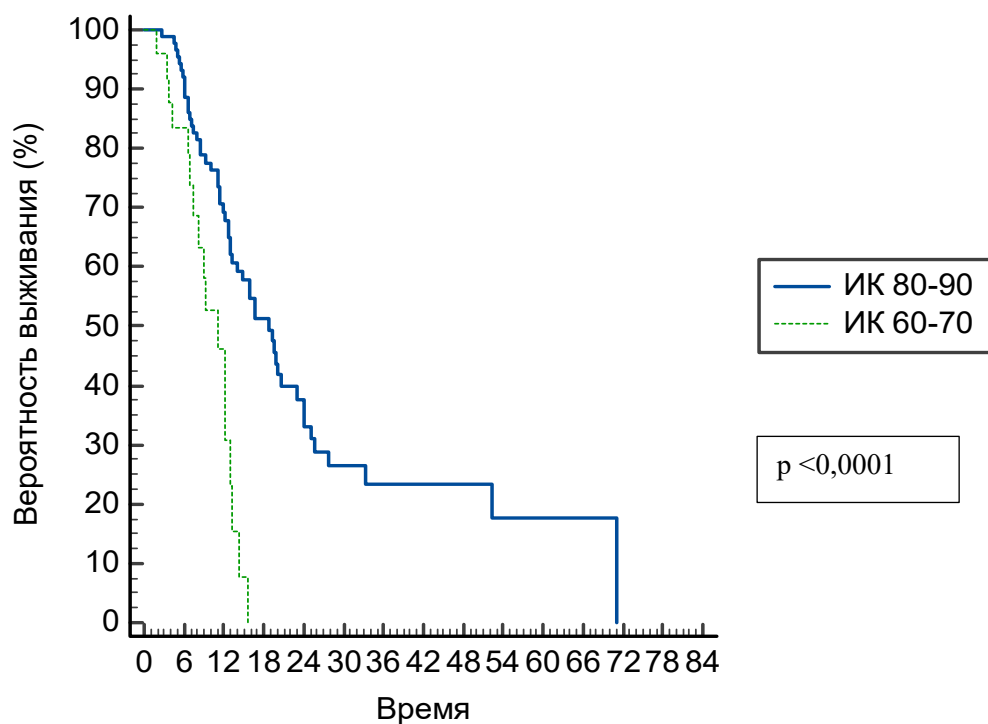


Рисунок 19 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского

Таблица 25 - Общая выживаемость в зависимости от индекса Карновского

ИК	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
80-90	27	3,17	20,8 – 33,3	18,8	13,3 – 22,9
60-70	9,9	0,9	8,2 – 11,6	11,1	7,3 – 12,93
Вся группа	24	2,7	18,7 – 29,4	14,7	12,6 – 19,2

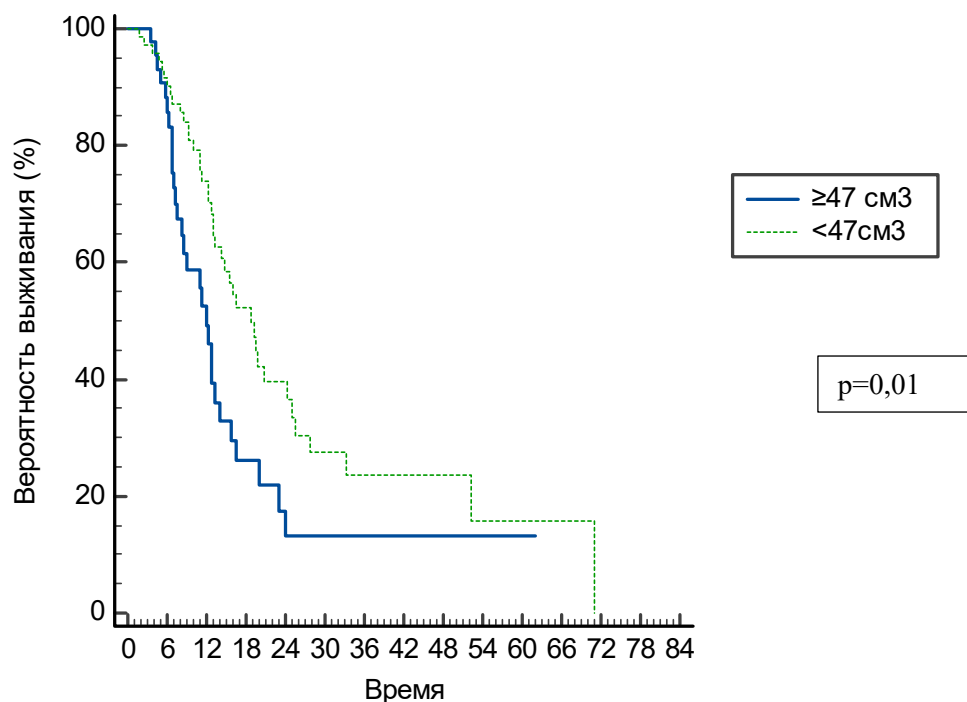


Рисунок 20 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от суммарного объема очагов

Таблица 26 - Общая выживаемость в зависимости от суммарного объёма очагов

Суммарный объем очагов	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
$\geq 47 \text{ см}^3$	18	3,3	11,5 – 24,5	11,9	8,2 – 13,98
$< 47 \text{ см}^3$	27	3,6	20,0 – 34,0	18,8	13,3 – 25,0
Вся группа	24	2,7	18,7 – 29,4	14,7	12,6 – 19,2

При построении кривой общей выживаемости методом Каплан-Мейера в зависимости от типа прогрессирования медиана общей выживаемости в группе локальной прогрессии составила 18,8 месяцев (95% ДИ 13,3 – 24), в группе дистантной прогрессии 11,3 месяца (95% ДИ 8,4 – 15,9), в группе комбинированной прогрессии 6,6 месяцев (95% ДИ 5,5 – 12,6), $p=0,0007$.

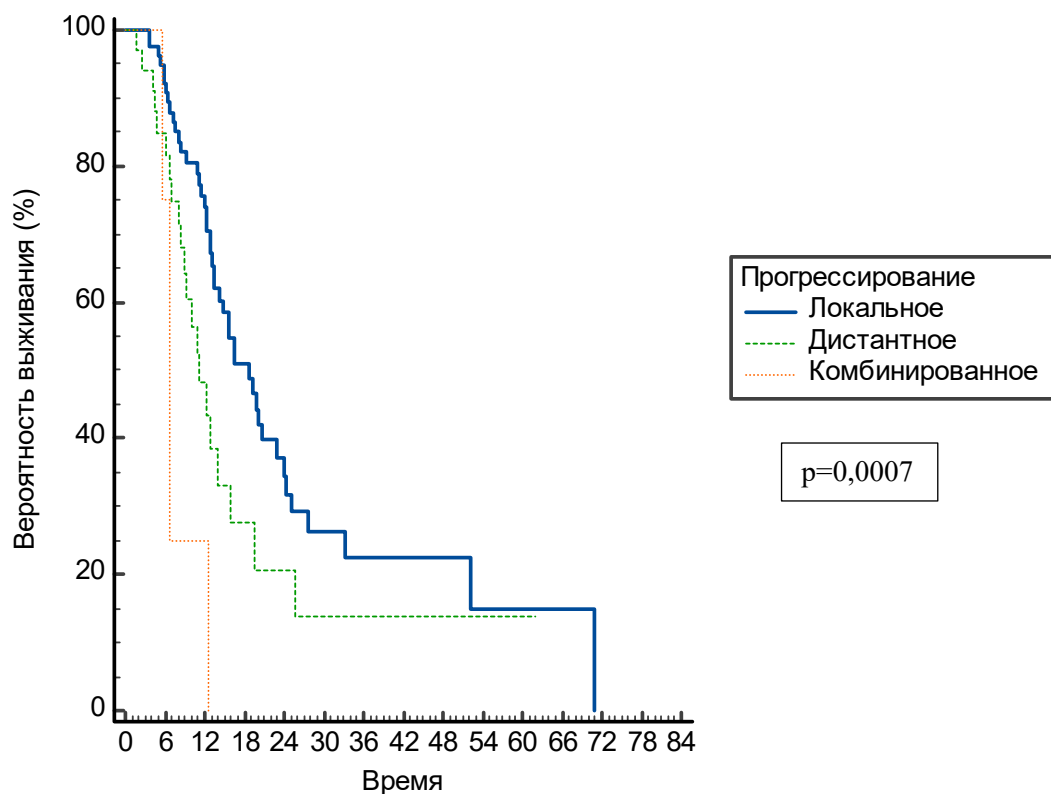


Рисунок 21 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от типа прогрессирования на момент повторной лучевой терапии

Таблица 27 - Общая выживаемость при различных типах прогрессирования

Прогрессирование	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Локальное	26,6	3,4	20 – 33,2	18,8	13,3 – 24
Дистантное	18,3	4,1	10,2 – 26,4	11,3	8,4 – 15,9
Комбинированное	7,9	1,6	4,7 – 11	6,6	5,5 – 12,6
Группа в целом	24	2,7	18,8 – 29,4	14,7	12,6 – 19,2

Факторы, значимые в однофакторном анализе, были включены в многофакторный анализ. В многофакторном анализе с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса категориальные переменные были закодированы следующим образом: индекс Карновского: 80–90 (референсная категория) и 60–70; тип прогрессии: локальный (референсная категория), группа дистантного и комбинированного типов прогрессии (Таблица 28).

В многофакторной модели статистически значимыми предикторами общей выживаемости оставались индекс Карновского и тип прогрессирования: более высокий индекс Карновского 80–90 баллов ($p = 0,0001$) и локальный тип

прогрессирования ($p=0,0035$) ассоциировались с лучшим прогнозом.

Таблица 28 - Многофакторный анализ общей выживаемости (модель Кокса):

Ковариата	b	CO	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)
ИК	1,2	0,3	15,1	0,0001	3,5	1,8 – 6,5
Объем	-0,3	0,3	1,5	0,24	0,7	0,4 – 1,2
Тип	0,8	0,3	8,5	0,0035	2,2	1,3 – 3,7

Примечание — b — коэффициент регрессии; CO — стандартная ошибка; Exp(b) — отношение рисков (HR); 95% ДИ — 95% доверительный интервал; p — уровень статистической значимости

Таким образом, у пациентов с ИК 60–70 риск смерти был выше в 3,5 раза по сравнению с группой по ИК 80–90 ($HR=3,5$; 95% ДИ 1,8 – 6,5; $p=0,0001$). Дистантный и комбинированный типы прогрессии ассоциировались с увеличением риска смерти по сравнению с локальным типом в 2,2 раза ($HR=2,18$; 95% ДИ 1,29–3,69; $p=0,0035$). Переменная «объем» не сохранила статистической значимости в многофакторной модели.

При дополнительной проверке предположения пропорциональности рисков с использованием остатков Шёнфельда выявлена зависимость эффекта функционального статуса и типа прогрессирования от времени наблюдения. В связи с этим дополнительно была построена расширенная модель Кокса с изменяющимися во времени коэффициентами. Полученные результаты подтвердили прогностическое значение функционального статуса и типа прогрессирования, однако величина их влияния изменялась в течение периода наблюдения.

Для дополнительной оценки временной неоднородности эффектов период наблюдения был разделён на ранний (≤ 12 мес.) и поздний (> 12 мес.) интервалы. В течение первых 12 месяцев после повторной лучевой терапии ИК 60–70 ассоциировался с увеличением риска смерти в 2,30 раза (95% ДИ 1,09–4,85; $p=0,028$), а дистантный/комбинированный тип прогрессии — в 2,85 раза (95% ДИ 1,46–5,56; $p=0,002$). После 12 месяцев влияние функционального статуса

сохранялось и усиливалось (HR 11,95; 95% ДИ 3,92–36,39; $p < 0,0001$), тогда как влияние типа прогрессии статистически значимым не было (HR 1,47; 95% ДИ 0,60–3,62; $p = 0,398$).

Таким образом, функциональный статус и тип прогрессирования были связаны с общей выживаемостью, однако характер и величина их влияния изменялись во времени. Указанные клинические признаки были использованы для построения прогностической модели. С учётом клинической направленности исследования каждому фактору было присвоено равное весовое значение. Существенной взаимосвязи между переменными не выявлено. Для построения шкалы прогноза общей выживаемости каждому фактору присваивали 1 балл при наличии неблагоприятного признака и 0 баллов при его отсутствии. На основании выявленных факторов определены прогностические группы пациентов с благоприятным (0 баллов), промежуточным (1 баллов) и неблагоприятным прогнозом (2 балла) ($p < 0,0001$, таблица 29, рисунок 22).

К неблагоприятным факторам относили индекс Карновского 60–70 баллов и дистантный и комбинированный тип прогрессирования.

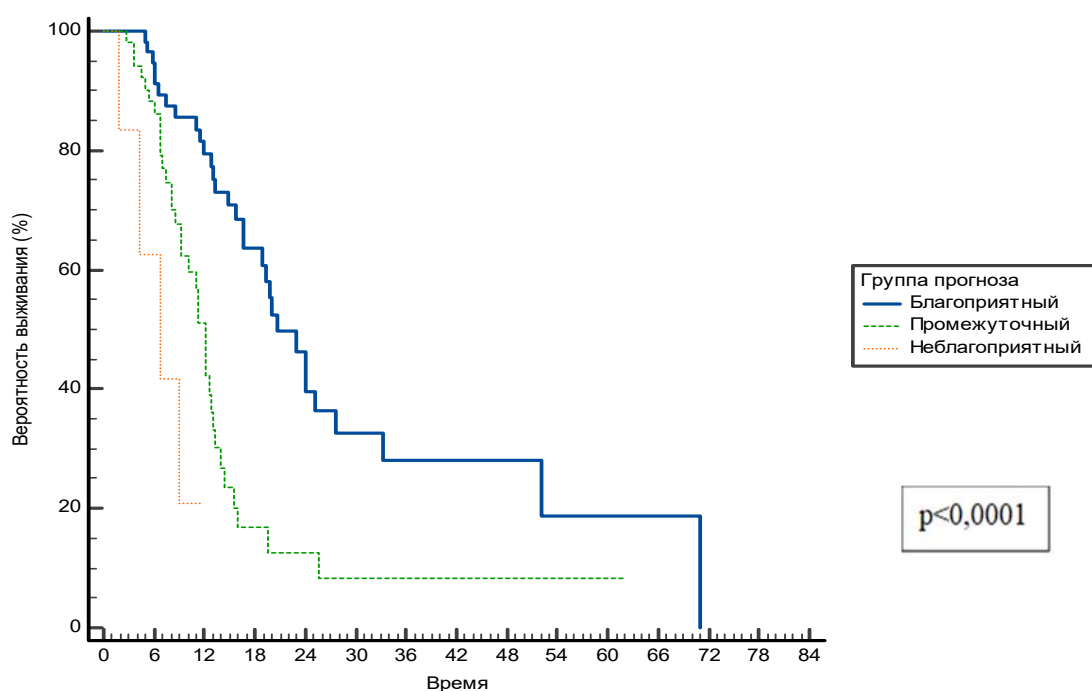


Рисунок 22 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в группе благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза

Таблица 29 - Показатели общей выживаемости в зависимости от прогностической группы

Группа прогноза	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Благоприятного	30,6	4,0	22,7 – 38,5	20,7	16,5 – 27,7
Промежуточного	15,4	2,7	10,2 – 20,7	12,1	9,2 – 12,9
Неблагоприятного	6,9	1,5	4,0 – 9,7	6,7	1,8 – 8,95
Вся группа	24,0	2,7	18,7 – 29,4	14,7	12,6 – 19,2

Далее представлен клинический пример пациента из группы благоприятного прогноза для иллюстрации предложенной модели.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 50 лет, впервые онемение в пальцах левой руки отметил в октябре-ноябре 2013г, дважды отмечались тонические судороги в левой руке, также отмечались эпизоды дезориентации, кратковременные речевые нарушения. 08.04.2014 года в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко был прооперирован по поводу глиобластомы лобно-теменной области правого полушария головного мозга. По данным биопсии № 11615-19/14 от: 08.04.2014 морфологическая картина и иммунофенотип соответствует глиобластоме (подтверждена генетическим исследованием), метилирование промоторной области гена MGMT не обнаружено.

На момент операции - удовлетворительное состояние, неврологическая симптоматика в виде снижения глубоких видов чувствительности в левой кисти, преимущественно в большом и указательном пальцах, судорожные подергивания мышц левой руки, эпизоды головокружения со спатичностью в левой руке, грубые нарушения координации в левых конечностях из-за нарушения глубоких видов чувствительности. Индекс Карновского 80.

На рисунке 23 представлены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением от 17.03.14, на которой выявляется внутримозговая опухоль правой лобно-теменной области с кистозным компонентом.

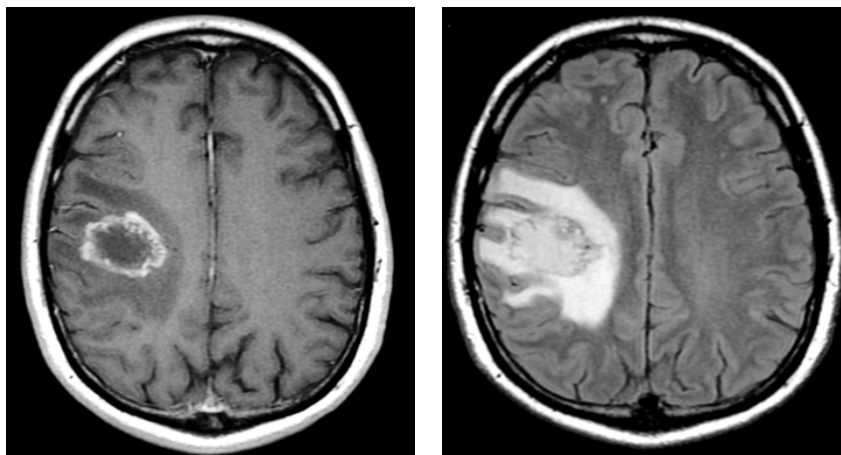


Рисунок 23 - МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме T1 и T2/flair

В РНЦРР с 26.05.2014 по 26.06.2014 проведен курс комбинированной химиолучевой терапии на область ложа удаленной опухоли с РОД 2 Гр средней СОД 62 Гр., затем проведено 20 курсов химиотерапии темозоломидом. При очередном контроле в 11.2017 - в сравнении с 07.2017 выявлен локальный продолженный рост опухоли с распространением книзу от остаточного образования, подтвержденный данными ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином от 04.12.17 - ИН в новом очаге=2,35 (Рисунок 24). Беспрогрессивный период составил 44 месяца. Сохранялось общее удовлетворительное состояние (по шкале Карновского 80 баллов).

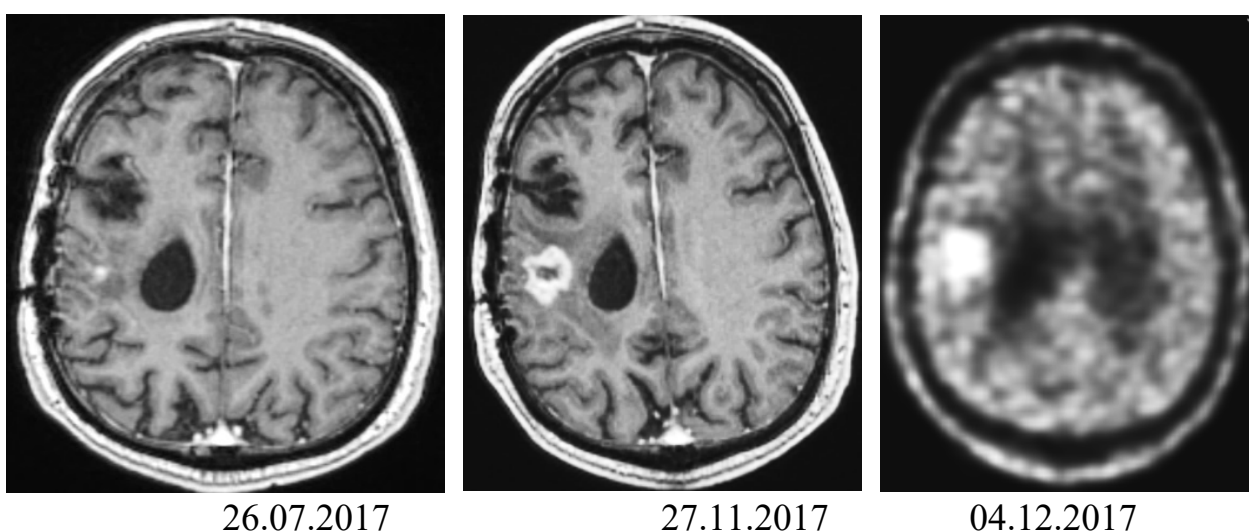


Рисунок 24 - МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме T1 и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином

С 16 по 20.12.17 г. проведен второй курс стереотаксической радиотерапии на аппарате "Кибер-нож": к очагу в теменной области правого полушария головного мозга (GTV по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином + 5 мм) объемом 28,5 см³ подведена средняя доза 30 Гр за 5 фракций. Состояние в процессе облучения удовлетворительное. В неврологическом статусе - без отрицательной динамики. Вводилось 4 мг Дексаметазона в/м после каждого сеанса (Рисунок 25).

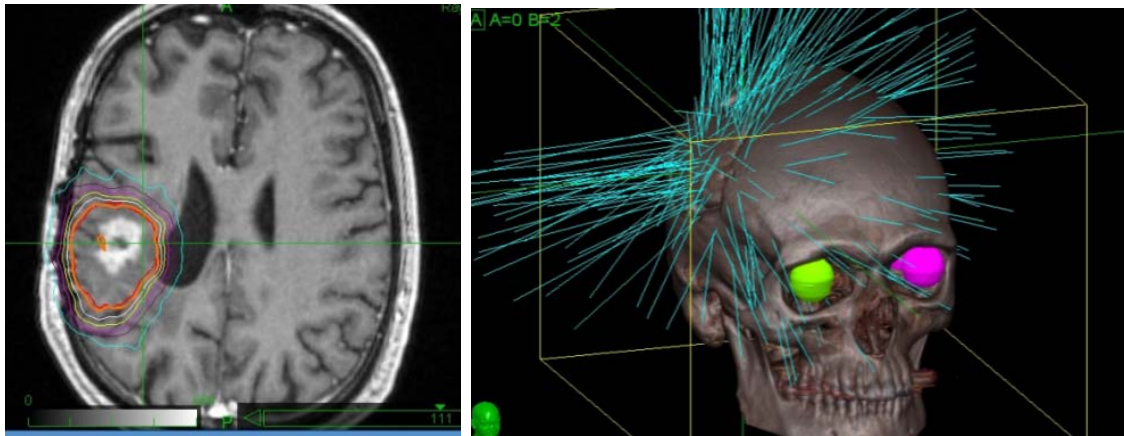


Рисунок 25 - Контуры и распределение пучков плана повторного облучения

Проведено еще 12 курсов химиотерапии темозоломидом, у пациента отмечена тромбоцитопения (до уровня 104 тыс.), перенес опоясывающий герпес.

При контрольной МРТ 14.11.2018 - в сравнении с предыдущими - отрицательная динамика - появление мелких очагов контрастирования книзу и медиально от ранее имеющегося ранее очага. В неврологическом статусе без выраженной отрицательной динамики. Беспрогрессивный период составил 10,8 мес. Рекомендована смена линии химиотерапии на бевацизумаб 400 мг в/в кап и иринотекан 200 мг в/в кап 1 раз в 2 недели, при условии удовлетворительных показателей крови.

С 26.11.2018 по 17.12.2018 проведен третий курс стереотаксической 3D-конформной радиотерапии на очаг в височно-теменной области правого полушария головного мозга с краевым захватом 3 мм (объем PTV = 93 см³) подведено 15 фракций с РОД 3 Гр до СОД 45 Гр на ЛУЭ TrueBeam с 3 арок конформной динамической ротации с использованием технологий VMAT (Рисунок 26).

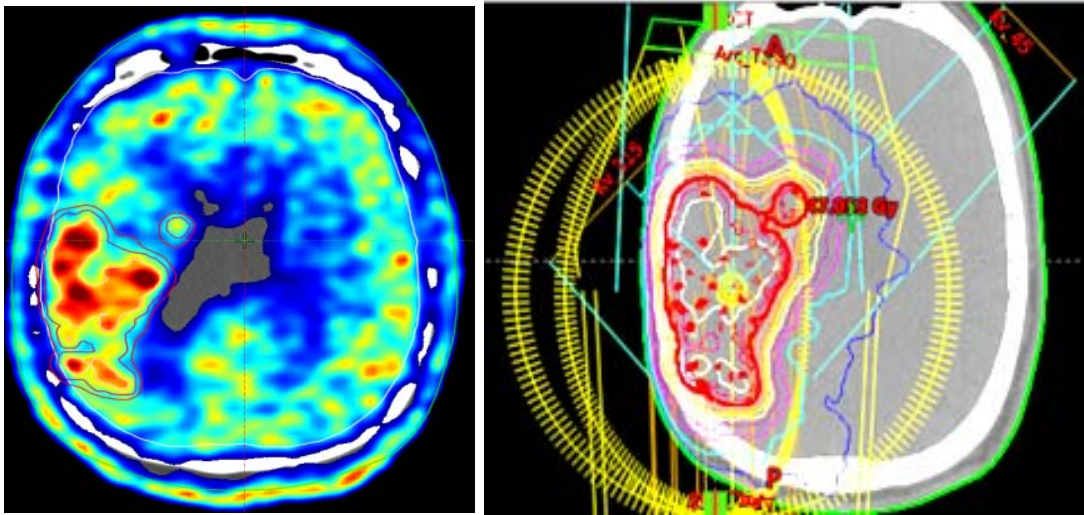


Рисунок 26 - ПЭТ-КТ головного мозга с ^{11}C -метионином и план повторного лучевого лечения

Проведено 12 введений бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и 6 введений бевацизумаба в монотерапии. При МРТ от 03.10.2019 - в сравнении с предыдущими – локальный продолженный рост. Беспрогрессивный период составил 10,2 мес. Рекомендации химиотерапевта: бевацизумаб 400 мг в/в кап + иринотекан 200 мг в/в кап 1 раз в 2 недели.

При контрольной ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином в лобно-теменной области правого полушария, перивентрикулярно расширенным задним отделам тела правого бокового желудочка определяется аметаболический участок постлучевых и п/о изменений, вокруг которой располагалась зона гиперфиксации РФП с ИНмах до 2,01, метаболическим объемом 23см³.

Принято решение о проведении четвертого курса химиотерапии.

С 16 по 22.10.2019 проведен четвертый курс стереотаксической конформной лучевой терапии на ЛУЭ TrueBeam в соответствии с планом: к мишени в височной доле правого полушария головного мозга с учетом данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином (объем PTV=20,4 см³) подведена Dmean 32,5 Гр за 5 фракций с 4 арок с использованием технологии VMAT. Нагрузка на критические структуры в пределах толерантности. Облучение перенесено удовлетворительно, без нарастания неврологической симптоматики и лучевой токсичности (Рисунок 27).

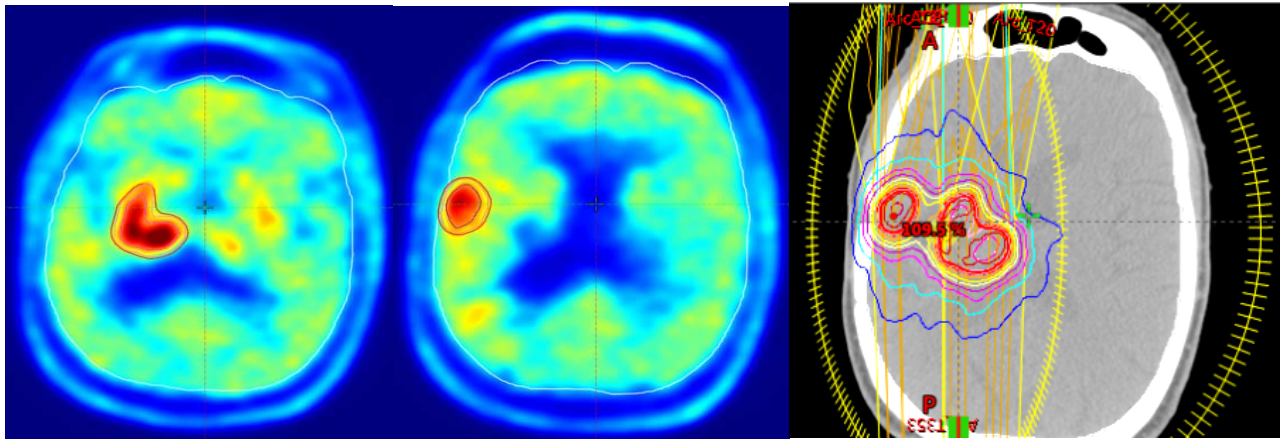


Рисунок 27 - ПЭТ-КТ головного мозга с ^{11}C -метионином и план повторной лучевой терапии

В дальнейшем продолжал химиотерапию по схеме: бевацизумаб+иринотекан. По критериям RANO стабилизация болезни по март 2020. В марте 2020 - продолженный рост. В неврологическом статусе без выраженной отрицательной динамики. Беспрогрессивный период составил 5 месяцев.

Пациент получал химиотерапию по схеме: бевацизумаб+мюстофоран с апреля 2020. При контрольной МРТ 30.05.2020 - прогрессия в лобно-теменной области и в мозолистом теле в виде увеличения размеров ранее выявляемых очагов, в области ствола мозга - без прогрессирования. При МРТ от 03.08.2020 - продолженный рост.

При ПЭТ-КТ от 10.08.2020 при сравнении с данными предыдущей ПЭТ/КТ головного мозга от 24 марта 2020 г. отмечается тенденция к нарастанию метаболической активности ^{11}C -метионина опухолевой ткани по контуру п/о кисты правой лобно-теменной области с ИНмакс. 2,44, V 48,6 см³, (ранее 2,29, V=48,09 см³).

В связи с отсутствием ниволумаба решено назначить карбоплатин +бевацизумаб.

17.08.2020 введено карбоплатин 300 мг +бевацизумаб 400 мг.

На момент августа 2020 пациент продолжал наблюдение, через 76 месяцев после постановки диагноза.

Данное наблюдение показывает значимость клинико-демографических факторов: относительно молодой возраст (50 лет), полушарная локализация опухоли, отсутствие дистантных очагов заболевания.

Несмотря на текущие терапевтические возможности лучевого и лекарственного лечения в пролонгировании беспрогрессивного периода у пациентов с прогрессией глиобластом (4 курса лучевой терапии, 3 линии химиотерапии) необходимо изучать молекулярно-генетические и эпигенетические факторы, ответственные за длительную выживаемость у пациентов с глиобластомами.

3.5 Неврологический статус пациентов и постлучевые осложнения

В сроки до 3-х месяцев после проведения повторной ЛТ в группе радиохирургии и гипофракционирования улучшений в неврологическом статусе отмечено не было. Ухудшение и отсутствие динамики в неврологическом статусе в данной группе пациентов было отмечено у 13 и 73(из 86) пациентов соответственно (Рисунок 28).

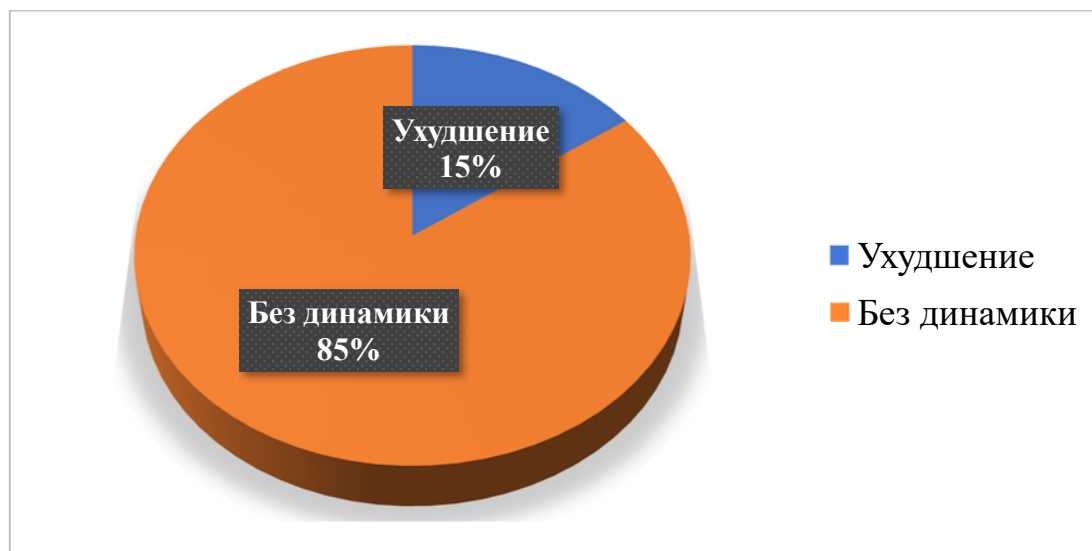


Рисунок 28 - Динамика неврологического статуса после проведения повторной ЛТ в группе радиохирургии и гипофракционирования

Структура ухудшений неврологического статуса представлена на рисунке 29.

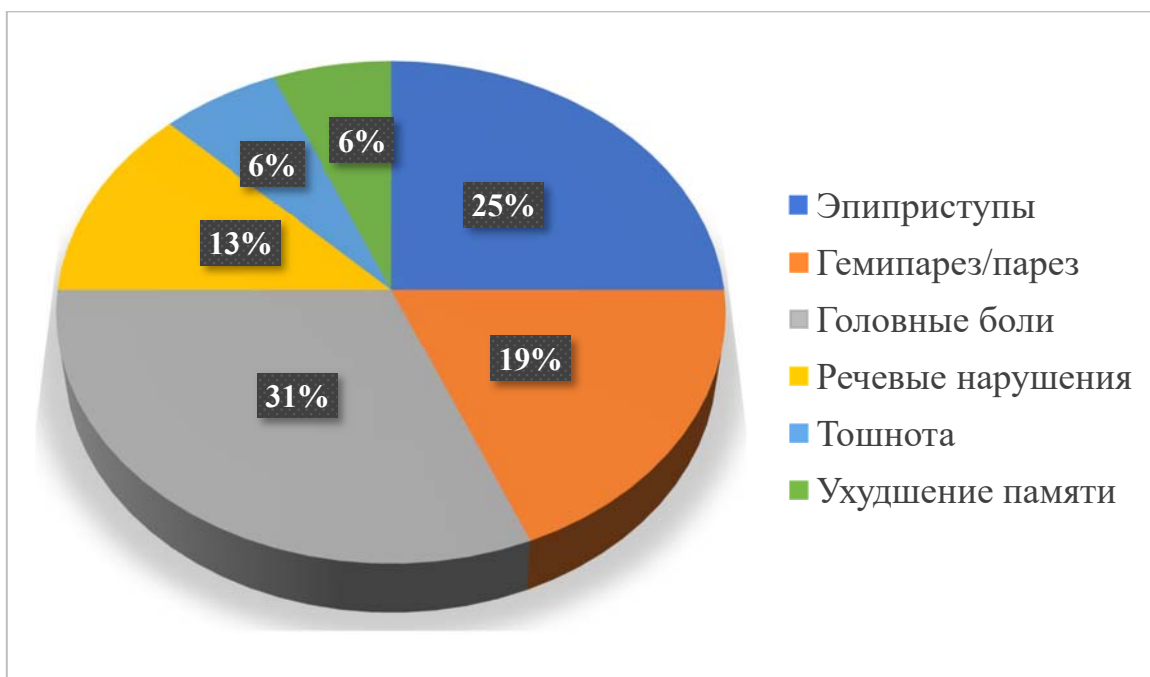


Рисунок 29 - Структура ухудшений неврологического статуса после проведения повторной ЛТ в группе радиохирургии и гиподифракционирования

В группе умеренного гиподифракционирования и классического дифракционирования в сроки до 3-х месяцев после проведения повторной ЛТ ухудшение отмечалось у 8 из 44 пациентов, отсутствие динамики в неврологическом статусе - у 36 (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Динамика неврологического статуса после проведения повторной ЛТ в группе умеренного гиподифракционирования и классического дифракционирования

Структура ухудшений неврологического статуса представлена на рисунке 31.

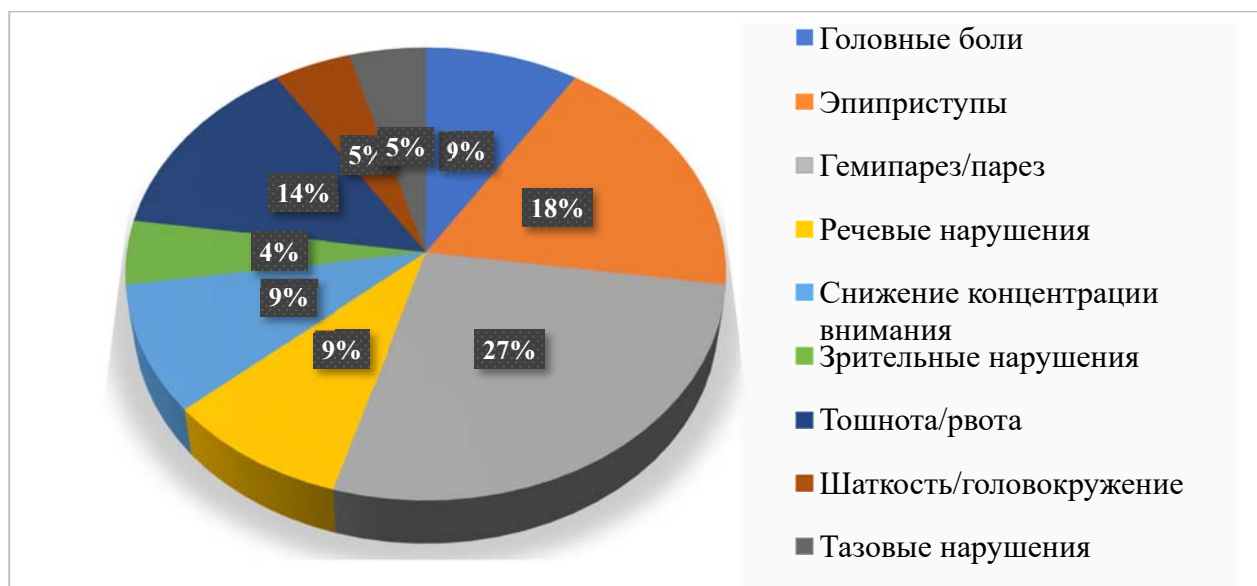


Рисунок 31 - Структура ухудшений неврологического статуса после проведения повторной лучевой терапии в группе умеренного гипофракционирования и классического фракционирования

На сроках диагностики поздней постлучевой токсичности симптоматические постлучевые реакции были отмечены у 15 пациентов из 27. При этом 8 пациентов из группы радиохирургии и гипофракционирования и 7 - из группы умеренного гипофракционирования и классического фракционирования.

У 13 из 130 пациентов через несколько месяцев после повторного облучения в различных режимах было выполнено паллиативное хирургическое вмешательство с целью уменьшения симптомов, обусловленных внутричерепной гипертензией и масс-эффектом.

На момент прогрессирования после повторной лучевой терапии улучшение, стабилизация и ухудшение неврологической симптоматики наблюдались соответственно у 5 (3,8%), 63 (48,5%) и 62 (47,7%) из 130 пациентов.

Наиболее часто встречающимися симптомами были: нарастание гемипареза 32/62(51,6%) и головные боли 12/62(19,35%). Наблюдалось также нарастание других симптомов: трудностей понимания речи 6/62(9,6%), речевых нарушений 14/62(22,5%), эпилепсией 8/62 (12,9%), сложностей концентрации внимания 10/62(16,1%), зрительных нарушений 3/62(4,8%), расстройств желудочно-кишечного тракта 5/62(8%), недержания мочи 2/62(3,2%).

Постлучевые осложнения

Анализ постлучевых осложнений выполнялся отдельно на уровне пациентов и на уровне очагов, так как у части пациентов проводилось облучение нескольких очагов. Анализ связи постлучевой токсичности с параметрами лечения и характеристиками прогрессии проводился на уровне очагов. Поскольку золотым стандартом диагностики постлучевого некроза является морфологическая верификация (в настоящем исследовании не проводилась), в дальнейшем используется термин «позняя постлучевая токсичность».

Ранняя постлучевая токсичность оценивалась у всех 130 пациентов и для 168 облучённых очагов. Оценка поздней постлучевой токсичности была выполнена у 117 пациентов, для которых были доступны данные динамического наблюдения. Ранние постлучевые реакции (в сроки до 12 недель), проявлявшиеся увеличением накопления контрастного вещества и зоны гиперинтенсивного сигнала по T2 FLAIR, наблюдались в 60 (35,7%) из 168 очагов. В 31 случае в последующем отмечалось уменьшение контрастирования или стабилизация, что расценивалось как псевдопрогрессия (18,4% очагов). В 3х случаях изменения, возникшие в сроки до 12 недель, имели признаки постлучевого некроза по данным ПЭТ-КТ и характеризовались стойким течением, в связи с чем были отнесены к проявлениям постлучевой токсичности. Для оценки поздней постлучевой токсичности, соответствующей постлучевому некрозу по клинико-рентгенологическим данным, были доступны данные по 155 облучённым очагам и 117 пациентам, имевшим катамнестические данные МРТ и/или ПЭТ-КТ. В целом постлучевая токсичность, подтверждённая по данным МРТ и дополнительных методов визуализации (ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, СКТ-перфузия, ASL-перфузия), была выявлена у 27 из 117 пациентов (23,1%), из них у 24 пациентов — в сроки более 12 недель и у 3 пациентов — в более ранние сроки. Симптоматические проявления постлучевой токсичности на данном сроке были в 12,8% случаев.

При сравнении групп очагов методом хи-квадрат с наличием постлучевого некроза и без были отмечены достоверные различия в зависимости от режима фракционирования ($p=0,0001$, $\chi^2=20,46$) (Рисунок 32, таблица 30). Не было

выявлено различий в зависимости от объема очага, суммарного объема очагов, числа очагов, локализации прогрессии по МКБ, типа прогрессии, возраста пациента, применения бевацизумаба параллельно с повторной лучевой терапией, максимальной дозы дексаметазона на фоне ЛТ.

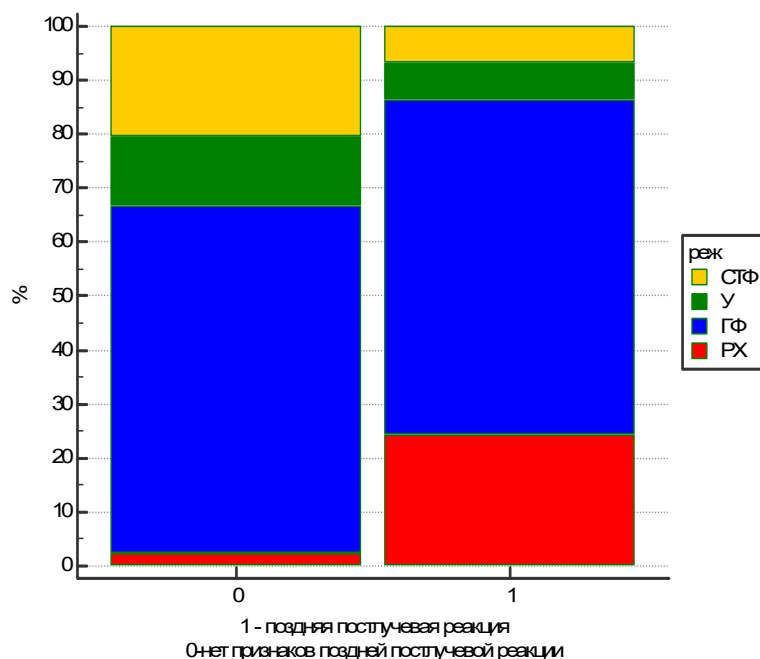


Рисунок 32 - Распределение пациентов в группе с постлучевой токсичностью и без в зависимости от режима фракционирования

Таблица 30 - Частота постлучевой токсичности в зависимости от режима фракционирования по очагам

Режим	Без ПЛТ, n (%)	С ПЛТ, n (%)	Всего, n (%)
РХ	3 (30,0)	7 (70,0)	10 (6,5)
ГФ	81 (81,8)	18 (18,2)	99 (63,9)
У	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (11,6)
СТФ	26 (92,9)	2 (7,1)	28 (18,1)
Всего	126 (81,3)	29 (18,7)	155 (100)

Примечание: в столбцах «Без ПЛТ» и «С ПЛТ» проценты рассчитаны от числа очагов в каждой группе; в столбце «Всего» — от общего числа очагов (n = 155)

Отдельно проведен анализ факторов, влияющих на развитие постлучевой токсичности в режиме гипофракционирования.

В однофакторном анализе выявлено, что в группе очагов с постлучевой токсичностью и без были выявлены статистически значимые различия в зависимости от объемов очага (ANOVA $p=0,026$, $F=5,01$). Так средний объем очага в группе с постлучевой токсичностью составил 22,7 см³, в группе без постлучевой

токсичности 15,2 см³ (Рисунок 33, таблица 31).

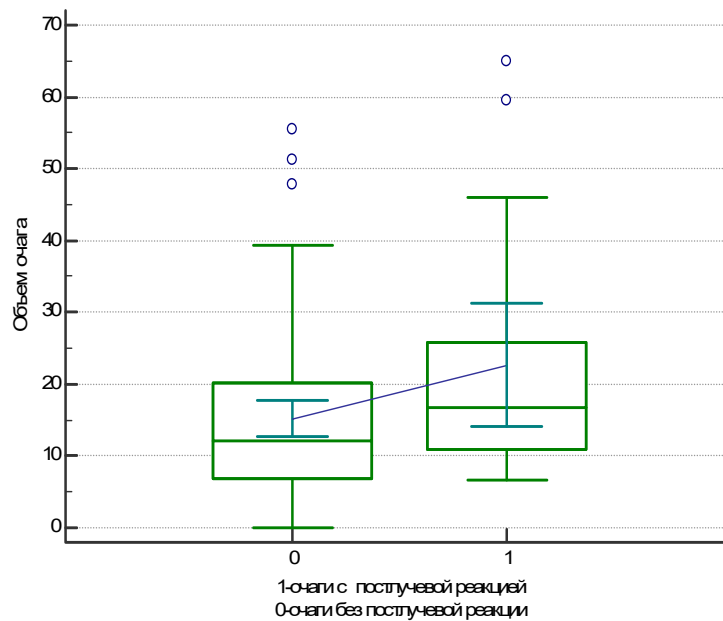


Рисунок 33 - Средний объем очагов с постлучевой реакцией и без

Таблица 31 - Сравнение объёма очагов в группах с постлучевой токсичностью и без неё

Очаги	Число	Средний объем	CO	Different (P<0,05) from factor nr
(1) Без ПЛР	80	15,1776	11,4952	(2)
(2) С ПЛР	18	22,6591	17,2089	(1)

Другие факторы, такие как возраст пациента, применение Бевацизумаба параллельно с повторной лучевой терапией, тип прогрессии не оказывали статистически значимого влияния на частоту возникновения постлучевых осложнений.

По данным контрольной нейровизуализации появление или нарастание церебрального отёка, формально соответствующее 3 степени СТСАЕ v5.0, выявлено у 46 (35,4%) пациентов; данный показатель отражает преимущественно радиологические изменения и не тождествен частоте клинически симптоматической постлучевой токсичности. Токсические реакции 1–2 степени преимущественно были представлены общей слабостью — у 16 (12,3%) пациентов, головной болью и другими нежелательными явлениями — по 10 (7,7%) случаев. Эпилептические приступы 3–4 степени отмечены у 2 (1,5%) пациентов,

выраженная головная боль — у 1 (0,7%), слабость — у 2 (1,5%). Лучевой некроз в течение первых 12 недель выявлен у 3 (2,3%) пациентов. Случаев токсичности 5 степени не зарегистрировано (Таблица 32).

Таблица 32 - Постлучевая токсичность по пациентам по критериям CTCv5.0

	Острая токсичность (менее 12 недель)		
	Степень 1-2	Степень 3-4	Степень 5
Эпиприступы	6 (4,6%)	2(1,5%)	0
Отёк	0	46(35,4%)	0
Головная боль	10 (7,7%)	1(0,7%)	0
Слабость	16 (12,3%)	2(1,5%)	0
Тошнота	3 (2,3%)	0	0
Лучевой некроз	0	3(2,3%)	0
Другие	10 (7,7%)	0	0

3.6 Результаты лечения пациентов в подгруппах

В зависимости от срока применения повторной лучевой терапии после первой прогрессии все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – пациенты, которым по поводу первой прогрессии была проведена смена линии химиотерапии, им в последующем через определенное время проведена повторная лучевая терапия («ХТ затем ЛТ», вторая группа – пациенты, которым по поводу первой прогрессии была назначена смена линии химиотерапии одновременно с повторной лучевой терапией («ЛТ/ЛТ+ХТ»). Подробные характеристики пациентов представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Характеристики групп пациентов в зависимости от очередности применения лучевой терапии

Характеристика	группа ХТ, затем ЛТ 95 пациентов	группа ЛТ/ЛТ+ХТ 35 пациентов
Медиана(мес) срока проведения лучевой терапии от первой прогрессии	7,83 (95% ДИ 5,7-11,5)	0,99(95% ДИ 0,48-1,23)
Тип прогрессирования (локальный/дистантный/комб) Число пациентов, %	71/21/3 74,7/22,1/3	20/13/2 57,2/37,4/5,7
Режимы фракционирования РХ/ГФ/У/СТФ Число пациентов, %	4/57/17/17 4,2/60/17,9/17,9	5/20/3/7 14,3/57,2/8,5/20

Статистически значимых различий в беспрогрессивной ($p=0,13$) и общей выживаемости ($p=0,36$) между группами с различной последовательностью применения повторной лучевой и системной терапии выявлено не было. Так медиана беспрогрессивной выживаемости в группе «ХТ затем ЛТ» составила 6 месяцев (95% ДИ 5,1-7,4 мес.), в группе «ЛТ\ЛТ+ХТ» составила 8,4 месяца (95% ДИ 6,8-9,6 мес.) при значении $p=0,13$ (Рисунок 34).

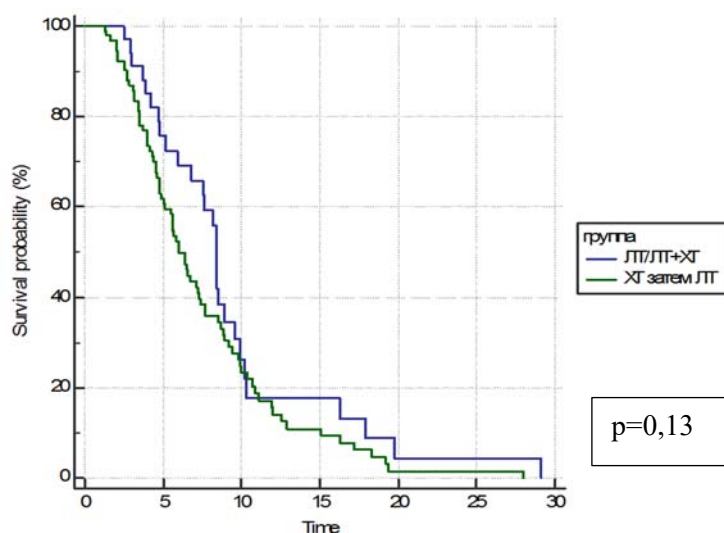


Рисунок 34 - Кривые Каплан-Мейера беспрогрессивной выживаемости в зависимости от последовательности проведения повторной лучевой терапии

Медиана общей выживаемости в группе «ХТ затем ЛТ» составила 14,7 месяцев (95% ДИ 12,2-18,8), в группе «ЛТ\ЛТ+ХТ» 19,7 месяца (95% ДИ 12,8-25) при значении $p=0,36$ (Рисунок 35).

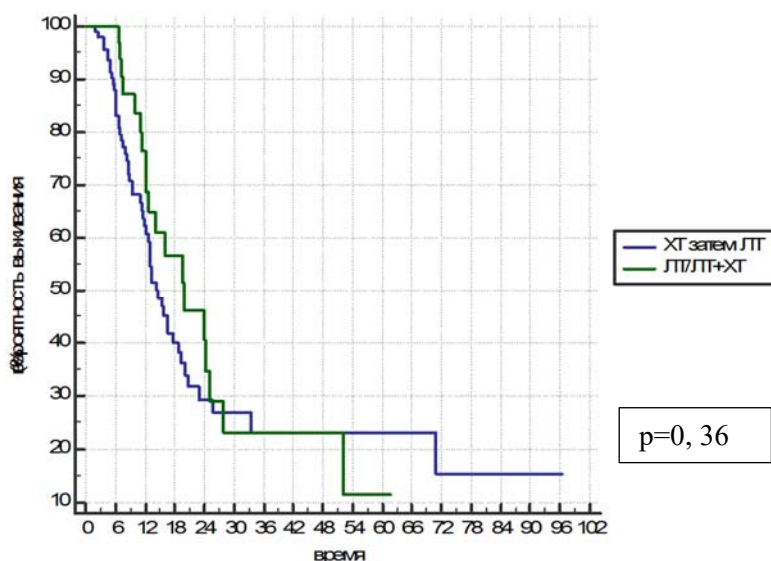


Рисунок 35 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от последовательности проведения повторной лучевой терапии

3.7 Результаты стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования

В режиме гипофракционирования было пролечено 77(59,2%) пациентов из 130 данной выборки и 107 очагов из 163. В зависимости от объема очага в соответствии с протоколом RTOG 90-05 было описано, что дозы 24 Гр, 18 Гр, 15 Гр для очагов ≤ 20 мм, 21-30 мм и 31-40 мм сопровождаются риском постлучевого некроза в 5%, 8%, 9%, и 11% на сроках 6, 12, 18 и 24 месяцев. Дозы при гипофракционировании были рассчитаны путем пересчета из радиохирургических доз с применением LQ-модели. Режимы, которые применялись подробно описаны в таблице 34.

Таблица 34 - Наиболее часто применяемые схемы при использовании режима гипофракционирования

Число очагов (107)	Количество фракций	РОД, Гр	СОД, Гр	Медиана объёма мишени, см ³ Мин. – макс., см ³
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	

*и другие режимы

Локальный контроль был рассчитан для наиболее часто применяемых режимов при гипофракционировании – 3 фр. по 8 Гр, 5 фр. по 6 Гр. Статистически значимым фактором в отношении высоких показателей локального

контроля был объем очага менее 18 см³ ($p=0,048$). Статистически достоверных различий в зависимости от применения режима не выявлено (Рисунок 36 и 37).

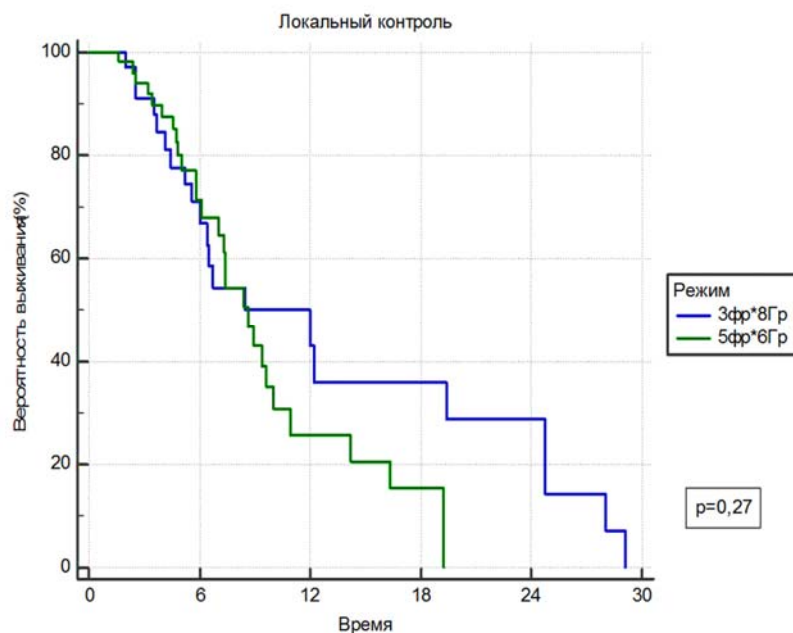


Рисунок 36 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от схем лечения в режиме гипофракционирования

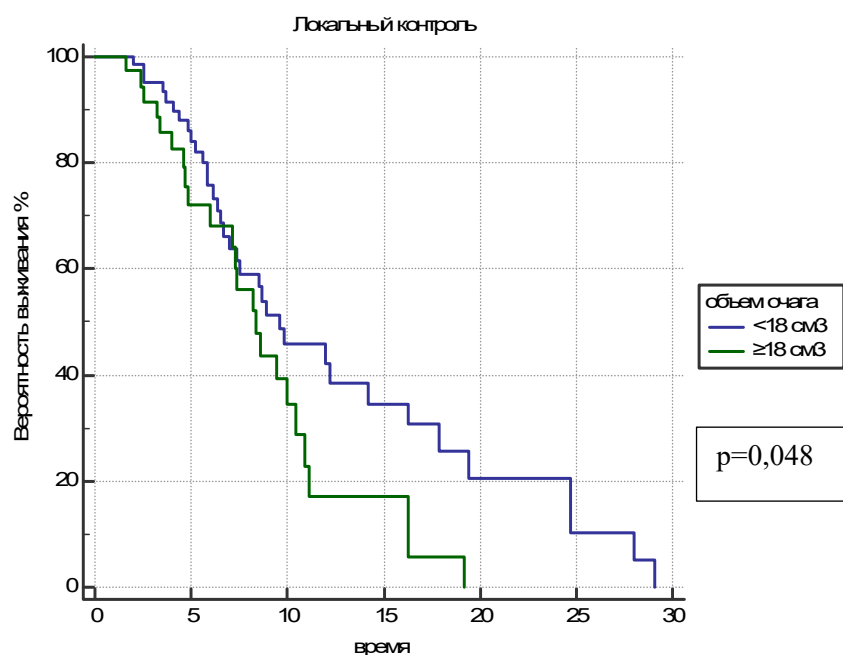


Рисунок 37 - Локальный контроль очагов после повторной лучевой терапии в режиме гипофракционирования в зависимости от объёма очага

На общую выживаемость в однофакторном анализе оказывали статистически значимое влияние следующие факторы: функциональный статус по шкале Карновского 80-90 (Рисунок 38, таблица 35), суммарный объем очагов менее 18

смЗ (Рисунок 39, таблица 36), применение бевацизумаба до повторной ЛТ (Рисунок 40, таблица 37).

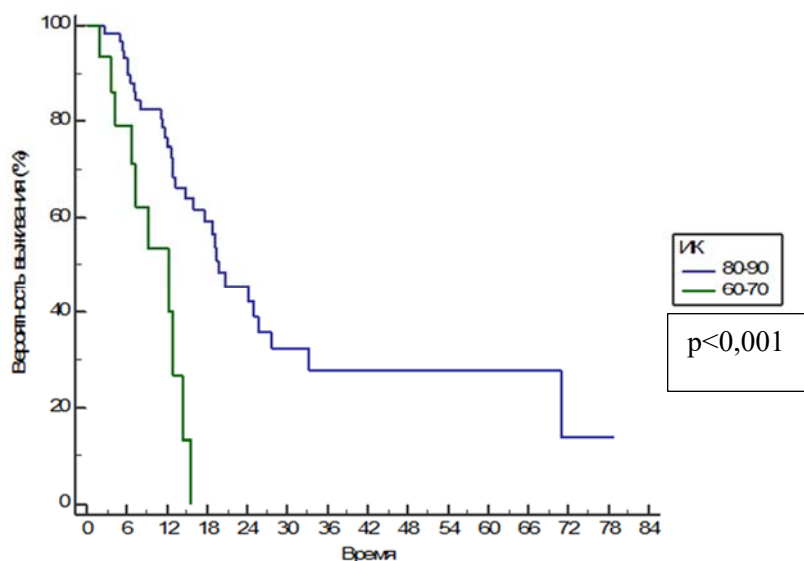


Рисунок 38 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от функционального статуса в группе гипофракционирования

Таблица 35 - Показатели общей выживаемости в зависимости от индекса Карновского

ИК	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
80-90	32,584	4,499	23,766–41,402	19,740	15,89–27,73
60-70	10,029	1,303	7,475–12,583	12,200	6,68–14,34
Вся группа	29,018	3,953	21,269–36,766	17,570	12,99–24,14

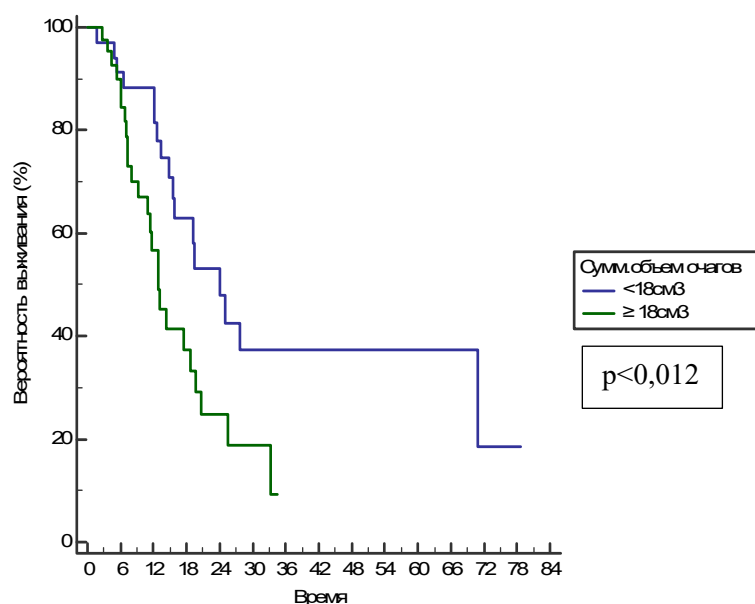


Рисунок 39 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от суммарного объема очагов

Таблица 36 - Показатели общей выживаемости в зависимости от суммарного объема очагов прогрессии

Суммарный объем очагов	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
<18см ³	37,872	6,07	25,976–49,768	24,140	15,56–70,95
≥18см ³	16,362	1,86	12,724–20,0	12,930	11,02–19,74
Вся группа	29,018	3,95	21,269–36,766	17,570	12,99–24,14

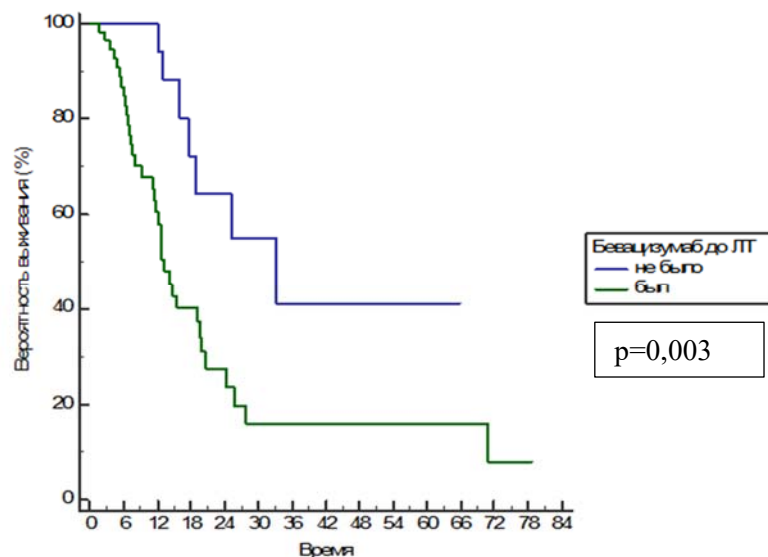


Рисунок 40 - Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в зависимости от применения бевацизумаба до повторной лучевой терапии

Таблица 37 - Показатели общей выживаемости в зависимости от применения бевацизумаба до повторной лучевой терапии

Бевацизумаб до ЛТ	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
нет	39,722	6,815	26,365–53,079	33,260	17,57–33,26
да	22,827	4,036	14,917–30,737	13,260	11,35–19,51
Вся группа	29,018	3,953	21,269–36,766	17,570	12,99–24,14

Данные факторы были значимы в многофакторном анализе: функциональный статус по шкале Карновского 80-90($p=0,027$), объем очага менее 18см³($p=0,01$), применение бевацизумаба до повторной ЛТ($p=0,0048$). Модель статистически значима $p < 0,0001$ (Таблица 38).

В приложении Е представлен алгоритм планирования повторного лучевого лечения пациентов с прогрессией глиобластом.

Таблица 38 - Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость в многофакторном анализе с помощью регрессии Кокса

Фактор	Коэфф.	CO	Wald	p	ОР	95% ДИ ОР
Бевацизумаб до ЛТ	1,2348	0,4379	7,9508	0,0048	3,4376	1,4635–8,0745
Суммарный объем очагов	0,8800	0,3461	6,4649	0,0110	2,4110	1,2277–4,7348
ИК	0,9146	0,4152	4,8526	0,0276	2,4958	1,1107–5,6082

3.8 Сравнительный анализ результатов повторного лучевого лечения и повторного хирургического лечения в подгруппах

Для сравнительного анализа были отобраны пациенты с морфологически верифицированной глиобластомой и подтверждённым отсутствием мутации IDH1.

Всем пациентам после первичного хирургического лечения была проведена комбинированная химиолучевая терапия с последующей лекарственной терапией. После выявления прогрессирования заболевания проводилось системное лечение преимущественно на основе бевацизумаба; в дальнейшем части пациентов была проведена повторная лучевая терапия, части — повторное хирургическое лечение.

Проведена стратификация групп по следующим признакам, которые по литературным данным могут быть прогностическими факторами в отношении беспрогрессивной и общей выживаемости:

1. Степень резекции первичного очага опухоли;
2. Локализация прогрессии;
3. Сроки развития прогрессии;
4. Структура прогрессирования (локальные, дистантные, комбинированные формы прогрессирования);
5. Суммарный объем очагов прогрессии;
6. Индекс Карновского на момент прогрессирования;
7. Возраст пациента на момент прогрессирования;
8. Время от операции до повторного метода лечения (повторной лучевой терапии или повторной хирургии).

По результатам предварительного однофакторного анализа общей выживаемости (от момента верификации диагноза) методом Каплан-Мейера в группе повторно оперированных пациентов статистически значимым фактором лучшей выживаемости был суммарный объем прогрессии $<27,5 \text{ см}^3$ ($p < 0,02$).

Такие факторы как пол, возраст пациента на момент установления диагноза, возраст пациента на момент прогрессирования заболевания, объем мишени при послеоперационном облучении, локализация прогрессии опухоли, объем резекции опухоли при повторной операции, проведение лучевой терапии после повторной операции, индекс Карновского на момент прогрессирования опухоли не оказывали влияния на общую выживаемость. Поэтому принято решение отдельно анализировать группы «малых» и «крупных» объемов прогрессии.

Таким образом, сравнение проводилось попарно внутри групп «малого» (Таблица 39) и «крупного» суммарных объемов прогрессирования в зависимости от метода лечения – повторной операции или повторной лучевой терапии.

Для проведения сравнительного анализа группы были отобраны по следующим признакам: пациенты с опухолями IDH1 дикого типа, локальным продолженным ростом, без статистически значимых различий по следующим параметрам: медиана суммарного объема контрастируемого очага прогрессии, медиана времени развития первой прогрессии, проведенной химиотерапии, таргетной терапии, локализация прогрессии, процентному распределению пациентов по индексам Карновского, медиане времени между первой операцией и повторным методом лечения (операцией/лучевой терапией в режиме гипофракционирования).

Факторы были отобраны на основании литературных данных, как те, которые могут иметь влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость.

Таблица 39 - Сравнительные характеристики пациентов группы гипофракционирования и оперированных повторно пациентов сопоставимого объема

Группа гипофракционирования(n=20)	Оперированные повторно пациенты(n=22)
степень резекции прогрессии	
	Тотальная - 4 Субтотальная - 14 Частичная - 4
локализация прогрессии	
Лобная доля 9 пациентов (45%) Височная доля 5 пациентов (25%) Теменная доля 3 пациента (15%) Затылочная доля 3 пациента (15%)	Лобная 2 пациента (9,1%) Височная 9 пациентов (40,9%) Теменная 5 пациентов (22,7%) Затылочная 1 пациент (4,6%) Более одной анатомической области 5 пациентов (22,7%)
суммарный объем очагов прогрессии (критерий Манна-Уитни, $p=0,77$)	
Минимальный объем 9,2 см ³ Максимальный объем 59,6 см ³ Медиана 25,9 см ³ (95% ДИ для медианы 17,9–34,6 см ³)	Минимальный объем 3,7 см ³ Максимальный объем 84,7 см ³ Медиана 25,6 см ³ (95% ДИ для медианы 16,5–43,9 см ³)
индекс Карновского на момент прогрессирования	
70 – 5 пациентов (25%) Больше 70 – 15 пациентов (75%)	70 – 6 пациентов (27,3%) Больше 70 – 16 пациентов (72,7%)
возраст пациента на момент прогрессирования (критерий Манна-Уитни, $p=0,51$)	
Минимальный возраст 36,3 лет Максимальный возраст 70,1 лет Медиана 52,7 года (95% ДИ 45,4–57,4 лет)	Минимальный возраст 27,5 лет Максимальный возраст 67,8 лет Медиана 54,8 года (95% ДИ 49,4–61,5 лет)
время от операции до повторного метода лечения (повторной лучевой терапии или повторной хирургии) (критерий Манна-Уитни, $p=0,26$)	
Минимальный срок 7,4 месяца Максимальный срок 23,9 месяца Медиана 14,55 месяцев 95% ДИ 12,4–17,3 месяцев	Минимальный срок 8,1 месяца Максимальный срок 24,8 месяцев Медиана 12,85 месяцев ДИ 95% 10,9–14,8 месяцев

Беспрогрессивная выживаемость

При построении кривых беспрогрессивной выживаемости методом Каплан-Мейера медиана беспрогрессивной выживаемости в группе повторной лучевой терапии составила 8,5 месяцев (95% ДИ 4,6–10,4), в группе повторной хирургии 4,4 месяца (95% ДИ 2,7–5,7). Различия статистически значимы $p=0,017$ (Рисунок 41,

таблица 40).

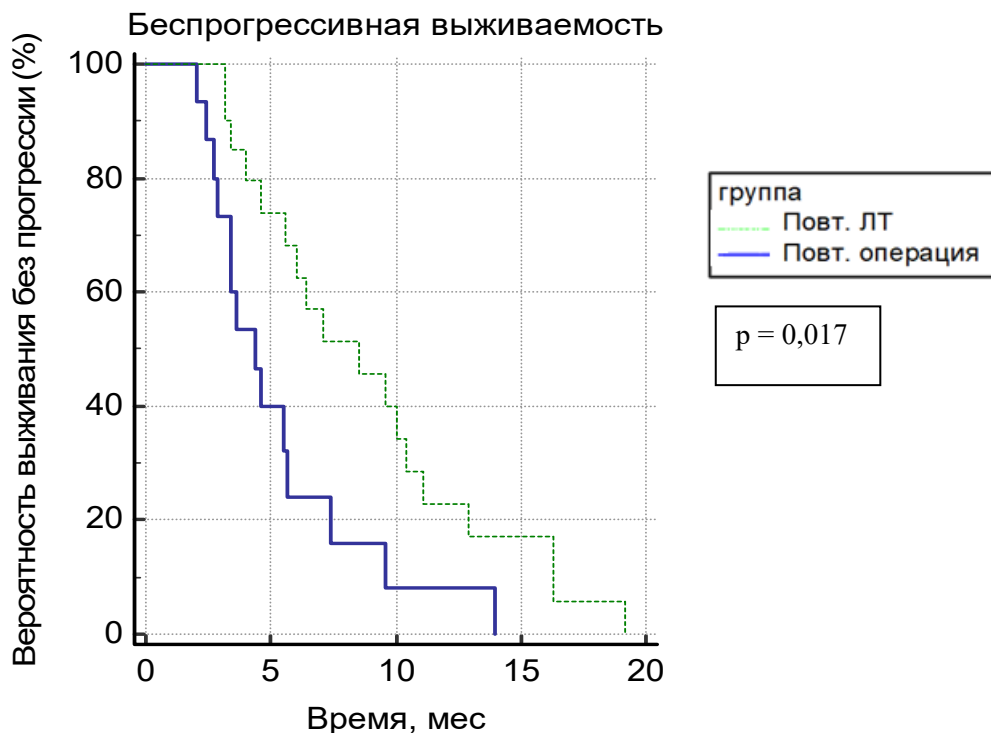


Рисунок 41 - Кривые Каплан-Мейера беспрогрессивной выживаемости (после повторного вмешательства) в зависимости от повторной лучевой терапии/повторной операции

Таблица 40 - Беспрогрессивная выживаемость пациентов после повторного вмешательства в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (Logrank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повт. ЛТ	8,899	1,141	6,662–11,136	8,5	4,6–10,4
Повт. операция	5,329	0,908	3,549–7,109	4,38	2,7–5,69
Вся группа	7,373	0,811	5,784–8,963	5,69	4,38–8,5
Хи-квадрат	5,7368				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,0166$				

Общая выживаемость от момента повторного лечения (лучевой терапии или хирургии)

При построении кривых общей выживаемости от момента повторного лечения методом Каплан-Мейера медиана общей выживаемости в группе повторной лучевой терапии составила 18,8 месяца (95% ДИ 12,8–20,7 мес.), в

группе повторной операции 10,3 месяца (95% ДИ 5,8–19,9). Различия статистически не значимы $p=0,37$ (Рисунок 42, таблица 41).

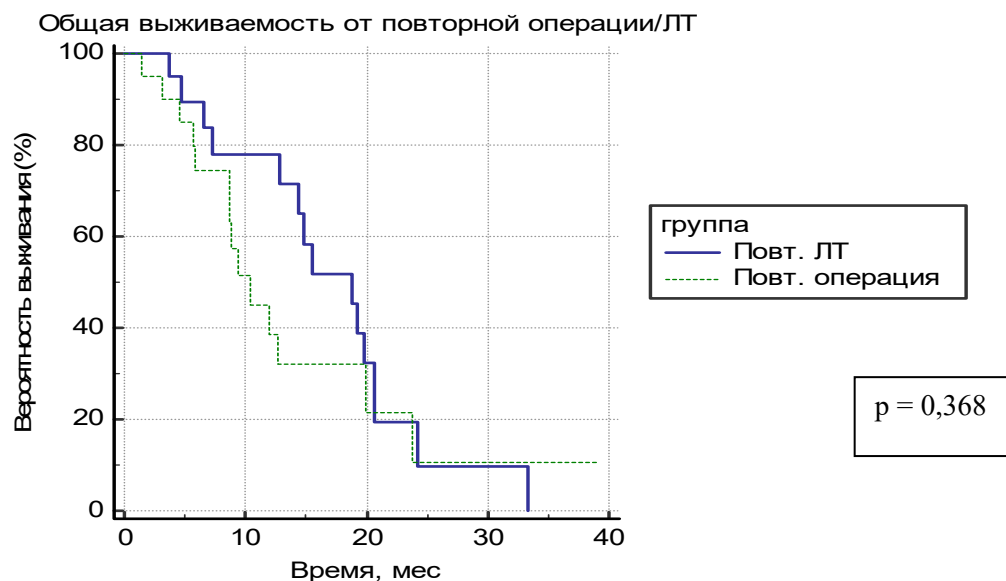


Рисунок 42 - Кривые общей выживаемости (Каплан Мейера) после повторного вмешательства в зависимости от метода лечения

Таблица 41 - Общая выживаемость пациентов после повторного вмешательства в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (Logrank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повт. ЛТ	16,983	2,064	12,939–21,028	18,78	12,830–20,66
Повт. операция	14,227	2,755	8,827–19,627	10,33	5,820–19,93
Вся группа	15,331	1,648	12,100–18,562	14,34	8,850–19,74
Хи-квадрат	0,80				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,368$				

При построении кривых общей выживаемости от момента верификации диагноза методом Каплан-Мейера медиана общей выживаемости в группе повторной лучевой терапии составила 30,4 месяца (95% ДИ 28–36 мес.), в группе повторной хирургии 28,3 месяца (95% ДИ 17,7–37,5). Различия статистически не значимы $p=0,39$ (Рисунок 43, таблица 42).

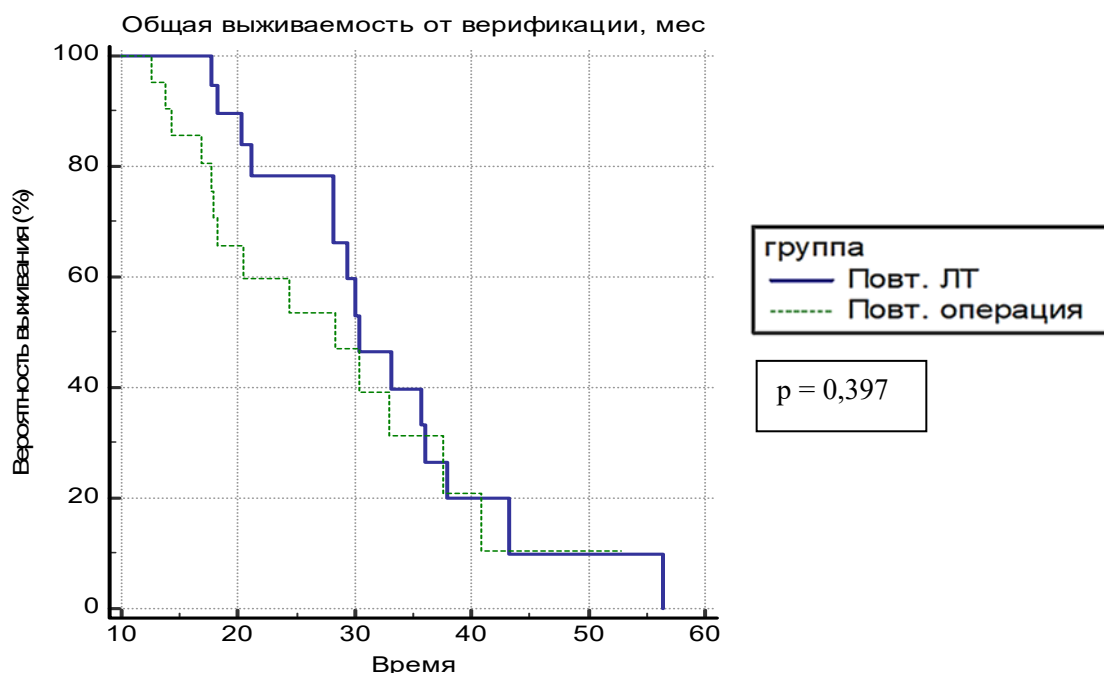


Рисунок 43 - Кривые общей выживаемости (Каплан Мейера) от момента верификации в зависимости от метода лечения

Таблица 42. Общая выживаемость пациентов от момента верификации в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (Logrank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повт. ЛТ	32,9	2,76	27,5–38,3	30,39	28–36
Повт. операция	28,68	2,98	22,8–34,5	28,3	17,7–37,5
Вся группа	30,78	2,1	26,6–34,9	29,97	24,38–39,57
Хи-квадрат	0,7163				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,3974$				

Дополнительно в группе «малых» объемов было проведено сравнение кривых выживаемости от момента верификации между группами повторной операции по поводу прогрессирования заболевания без последующей лучевой терапии и группой с лучевой терапией в самостоятельном варианте/операцией с последующим облучением ложа. Были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,02$) в общей выживаемости от момента верификации, так фактором прогноза более высоких значений общей выживаемости было проведение лучевой терапии после операции или проведение лучевой терапии по поводу

прогрессирования в самостоятельном варианте (Рисунок 44). Значения приведены в таблице 43.

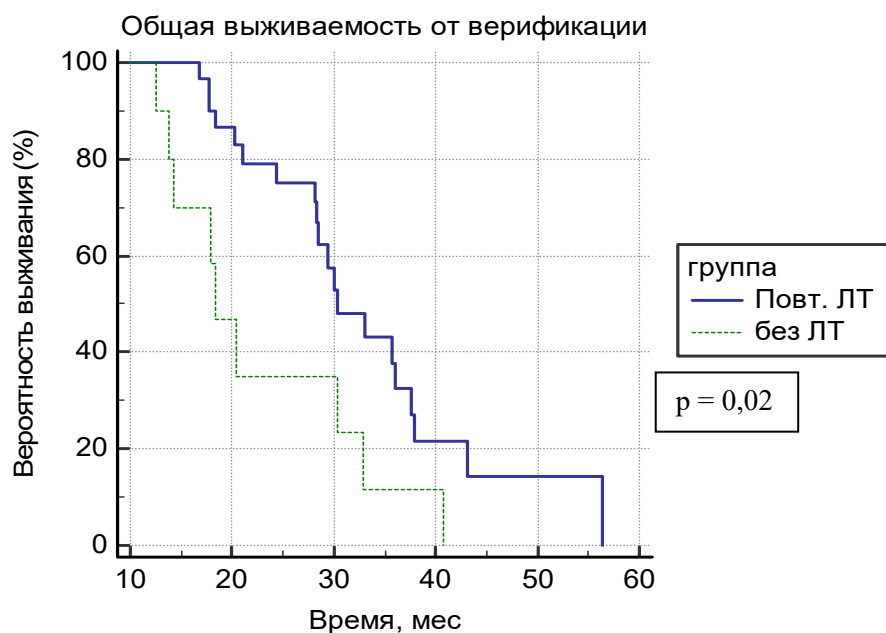


Рисунок 44 - Кривые общей выживаемости (Каплан Мейера) от момента верификации в группах повторной лучевой терапии и без по поводу прогрессирования

Таблица 43 - Общая выживаемость пациентов от момента верификации в группах повторной лучевой терапии и без по поводу прогрессирования и сравнение кривых выживаемости (Logrank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повторная ЛТ	33,562	2,545	28,574–38,5	30,39	28,22–37,53
Без повторной ЛТ	22,793	3,293	16,34–29,24	18,29	12,53–32,86
Вся группа	30,781	2,126	26,61–34,95	29,97	24,38–35,72
Хи-квадрат	5,31				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,02$				

Сравнительный анализ в группе «крупных» объемов

Также проводилось сравнение результатов лечения прогрессий «крупного» суммарного объема (медианы объемов 135,5см³ и 122см³ между группой классического фракционирования и умеренного гипофракционирования

(объединены исходя из схожих объемов облучения) и группой повторно оперированных пациентов) (Таблица 44).

Таблица 44 - Характеристики пациентов в группе классического и умеренного гипофракционирования и повторно оперированных пациентов

Группа классического фракционирования и умеренного гипофракционирования (n=22)	Оперированные повторно пациенты(n=47)
степень резекции прогрессии	
	Тотальная – 22(46,8%) Субтотальная – 8(17%) Частичная – 11(23,4%) Нет данных – 6(12,8%)
локализация прогрессии	
Лобная доля – 7(31,8%) Височная доля - 7(31,8%) Теменная доля – 4(18,2%) Затылочная доля – 2(9,1%) Множественная локализация – 2(9,1%)	Лобная доля – 14 пациентов (29,8%) Височная доля – 14 пациентов (29,8%) Теменная доля – 7 пациентов (14,8%) Затылочная доля – 6 пациентов (12,8%) Множественная локализация – 6(12,8%) пациентов
структура прогрессирования (локальные, дистантные, комбинированные формы прогрессирования)	
Локальная 17 пациентов (77,3%) Дистантная 5 пациентов (22,7%) Комбинированная 0 пациентов	Локальная 42 пациентов (89,4%) Дистантная 3 пациента (6,4%) Комбинированная 2 пациента (4,2%)
суммарный объем очагов прогрессии (критерий Манна-Уитни, p=0.66)	
Минимальный объем 26,5 см ³ Максимальный объем 272 см ³ Медиана 135,5 см ³ 95% ДИ для медианы 89,3–149,4 см ³	Минимальный объем 61 см ³ Максимальный объем 260 см ³ Медиана 122 см ³ 95% ДИ для медианы 118–126 см ³
индекс Карновского на момент прогрессирования	
60-70 – 5 пациентов (22,7%) 80-90 – 17 пациентов (77,3%)	60-70 – 9 пациентов (19,1%) 80-90 – 38 пациентов (80,9%)
возраст пациента на момент прогрессирования (критерий Манна-Уитни, p=0.1)	
Минимальный возраст 34 года Максимальный возраст 60,8 лет Медиана 50,2 лет 46,9–54,2 95% ДИ	Минимальный возраст 32,5 года Максимальный возраст 76,9 лет Медиана 55,2 лет 95% ДИ 50,8–59,4
время от операции до повторного метода лечения (повторной лучевой терапии или повторной хирургии) (критерий Манна-Уитни p=0,07)	
Минимальный срок 11,5 месяцев Максимальный срок 45,9 месяцев Медиана месяцев 22,7 месяцев 95% ДИ 16,7–28,2 месяцев	Минимальный срок 10,9 месяца Максимальный срок 46,9 месяцев Медиана 18 месяцев 95% ДИ 15–21,4 месяцев

Беспрогрессивная выживаемость

Медиана беспрогрессивной выживаемости после повторного лечения в группах хирургического и лучевого лечения составила 4,2 и 6,4 месяца соответственно. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью log-rank-теста; различия были статистически значимыми ($p=0,049$) (Рисунок 45, таблица 45).

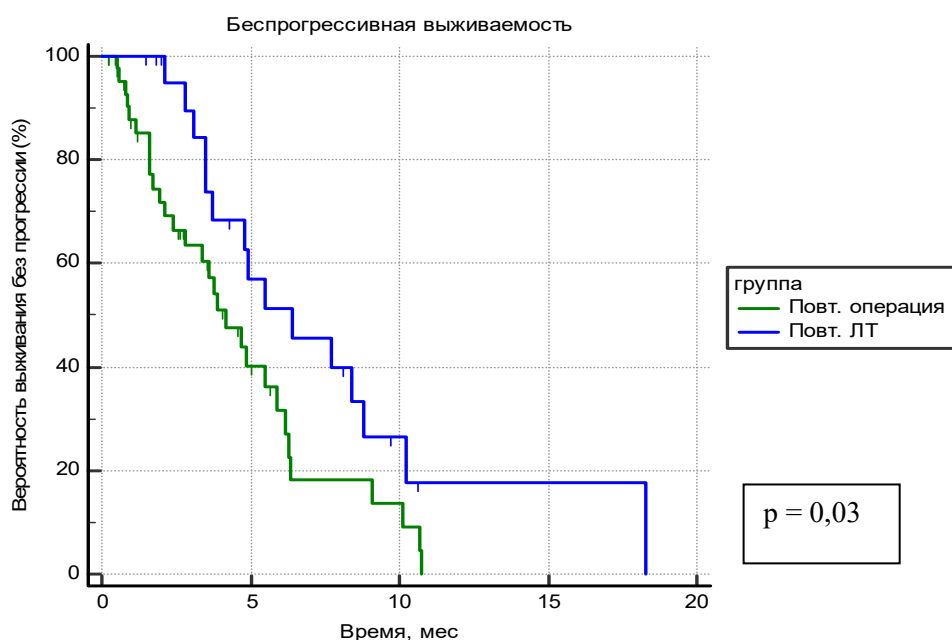


Рисунок 45 - Кривые беспрогрессивной выживаемости (Каплан Мейера) от повторной лучевой терапии в зависимости от метода лечения прогрессии

Таблица 45 - Беспрогрессивная выживаемость от момента повторного лечения в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (log-rank test).

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повторная операция	4,675	0,564	3,569–5,781	4,18	2,4–5,86
Повт. ЛТ	8,153	1,379	5,45–10,857	6,4	3,5–10,2
Вся группа	5,781	0,617	4,571–6,991	4,87	3,620–6,28

Хи-квадрат	3,8577
Степень свободы	1
Значимость	P = 0,049

Общая выживаемость

При сравнении кривых общей выживаемости от момента повторной операции/лучевой терапии в группе «крупных» объемов в зависимости от метода лечения прогрессии статистически значимых различий не выявлено, $p = 0,62$ (Рисунок 37). Значения общей выживаемости приведены в таблице (Рисунок 46, таблица 46).

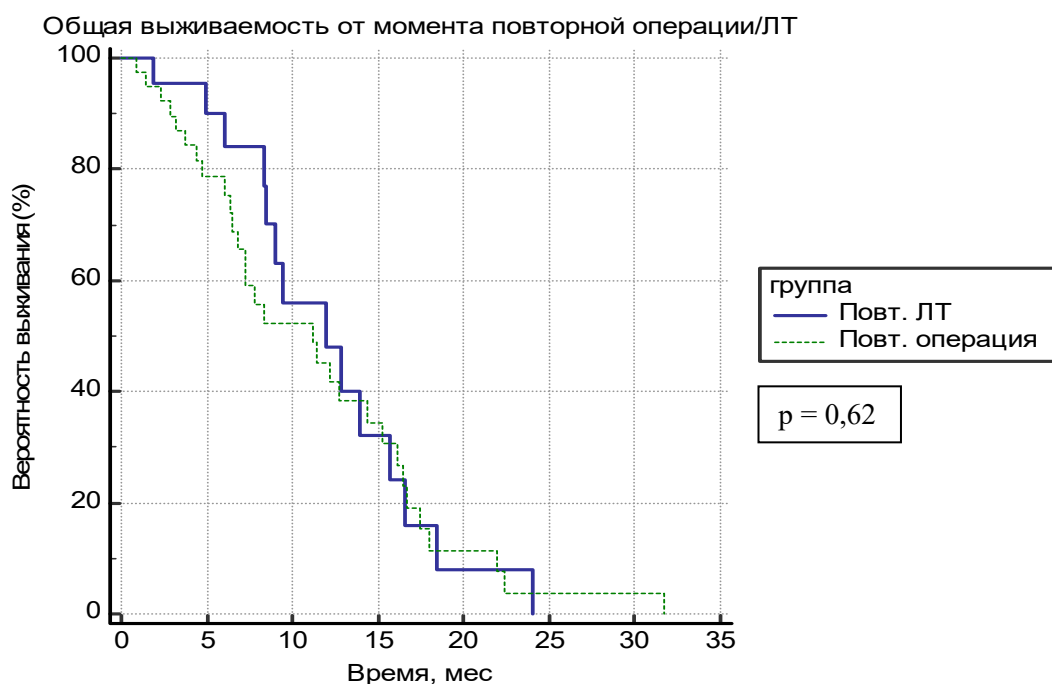


Рисунок 46. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости от момента повторного лечения в зависимости от метода лечения прогрессии.

Таблица 46 - Общая выживаемость от момента повторного лечения в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (log-rank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повторная ЛТ	12,277	1,461	9,414–15,14	11,97	8,39–15,72
Повторная операция	11,431	1,31	8,864–13,99	11,18	6,78–15,23
Вся группа	11,781	0,994	9,833–13,728	11,41	8,36–14,38
Хи-квадрат	0,236				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,62$				

Также статистически значимых различий не выявлено при сравнении общей выживаемости от момента верификации диагноза в группах повторной лучевой терапии и повторной операции по поводу прогрессии опухоли ($p=0,17$; рисунок 47). Значения медиан общей выживаемости представлены в таблице 47.

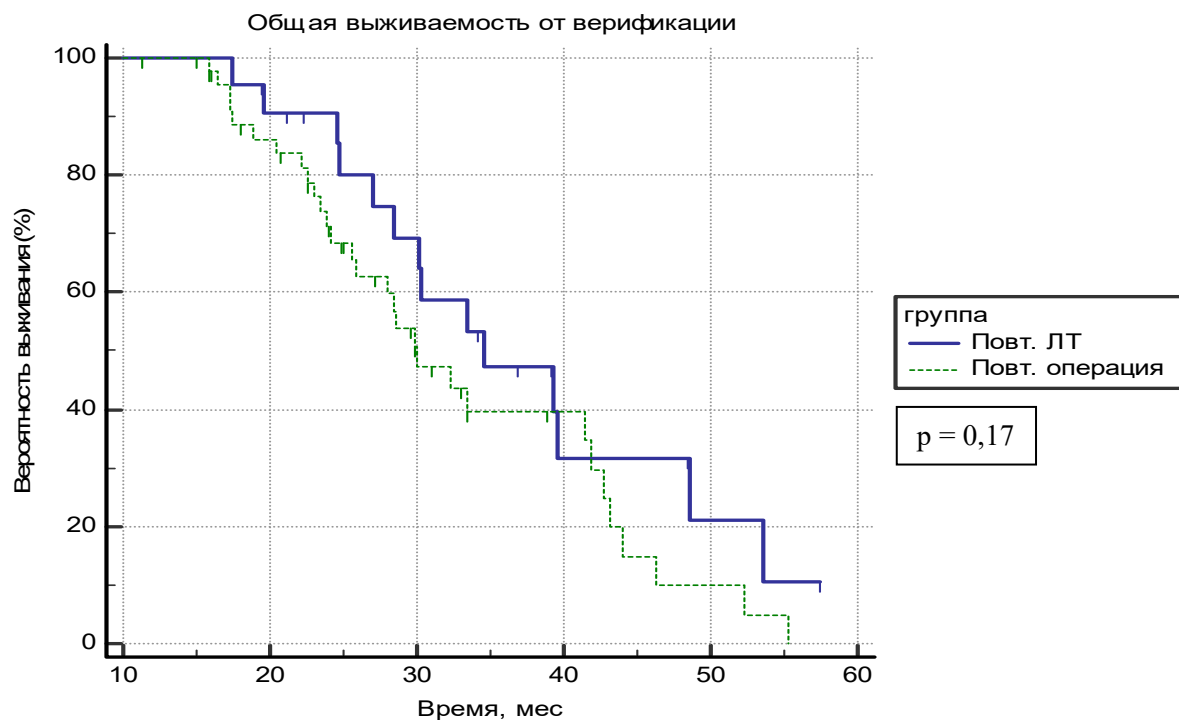


Рисунок 47 - Кривые общей выживаемости (Каплан Мейера) от верификации в зависимости от метода лечения прогрессии

Таблица 47 - Общая выживаемость от верификации в зависимости от метода лечения прогрессии и сравнение кривых выживаемости (Logrank test)

Группа	Среднее	СО	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Повт. ЛТ	37,427	2,936	31,673–43,18	34,64	27,07–48,62
Повт. операция	33,09	1,994	29,181–36,998	30,0	25,53–41,91
Вся группа	34,571	1,673	31,293–37,849	32,3	28,36–39,54
Хи-квадрат	1,8484				
Степень свободы	1				
Значимость	$P = 0,1740$				

3.9 Неврологический статус и осложнения после повторного хирургического лечения

Группа «малых» объемов

После повторной операции по удалению прогрессии улучшение неврологического статуса в раннем послеоперационном периоде было отмечено у 3 из 22 пациентов. Улучшение у данных пациентов было представлено регрессом общемозговой симптоматики. Ухудшение неврологического статуса также наблюдалось у 3 пациентов, среди ухудшений – нарастание гемипареза, появление обратимых нарушений речи и развитие гемианопсии (Рисунок 48). Стойкий неврологический дефицит на момент 3х месяцев и далее был выявлен у 2х пациентов. Остальные 16 пациентов перенесли повторное оперативное без изменений в неврологическом статусе. Послеоперационные осложнения были выявлены у 3х пациентов и включали в себя пневмоцефалию, гематому и гигрому.

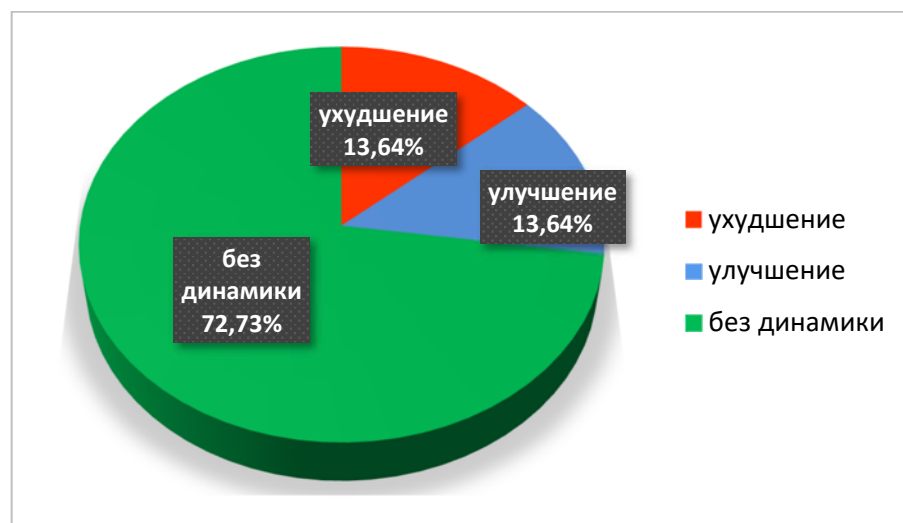


Рисунок 48 - Динамика неврологического статуса после повторной операции

Группа «крупных» объемов

47 пациентов были доступны для оценки неврологического статуса после операции, так в раннем послеоперационном периоде у 10(21,28%) пациентов наблюдалось улучшение, у 11(23,4%) ухудшение и у 26(55,32%) пациентов неврологический статус оставался на дооперационном уровне. Структура улучшений и ухудшений представлена на диаграммах (Рисунок 49 и 50).

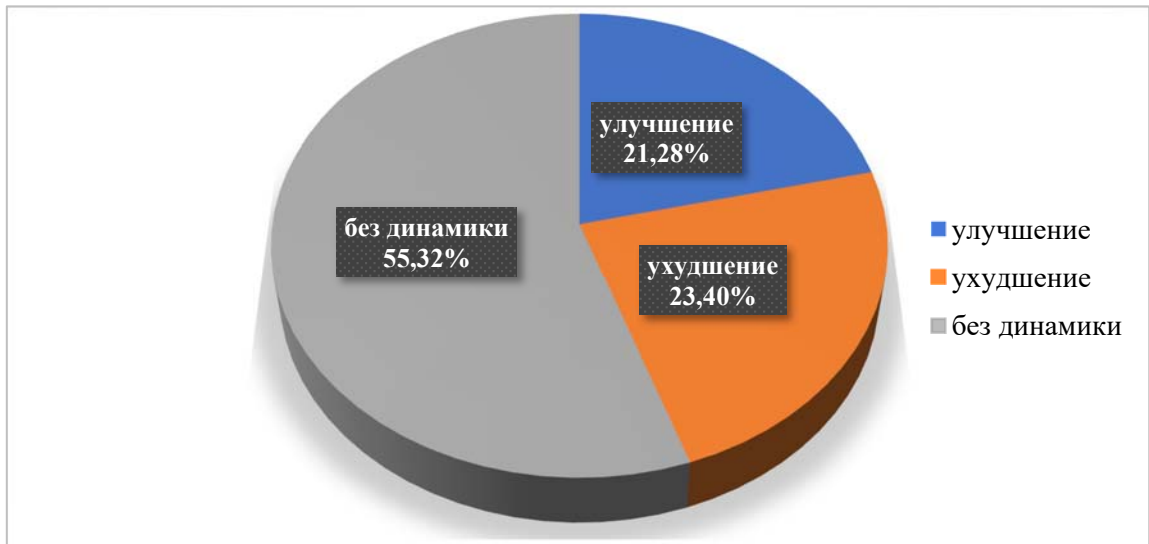


Рисунок 49 - Неврологический статус после повторной операции в раннем послеоперационном периоде



Рисунок 50 - Структура улучшений неврологического статуса после повторной операции представлена на диаграмме

Структура ухудшений неврологического статуса после повторной операции представлена на диаграмме (Рисунок 51).

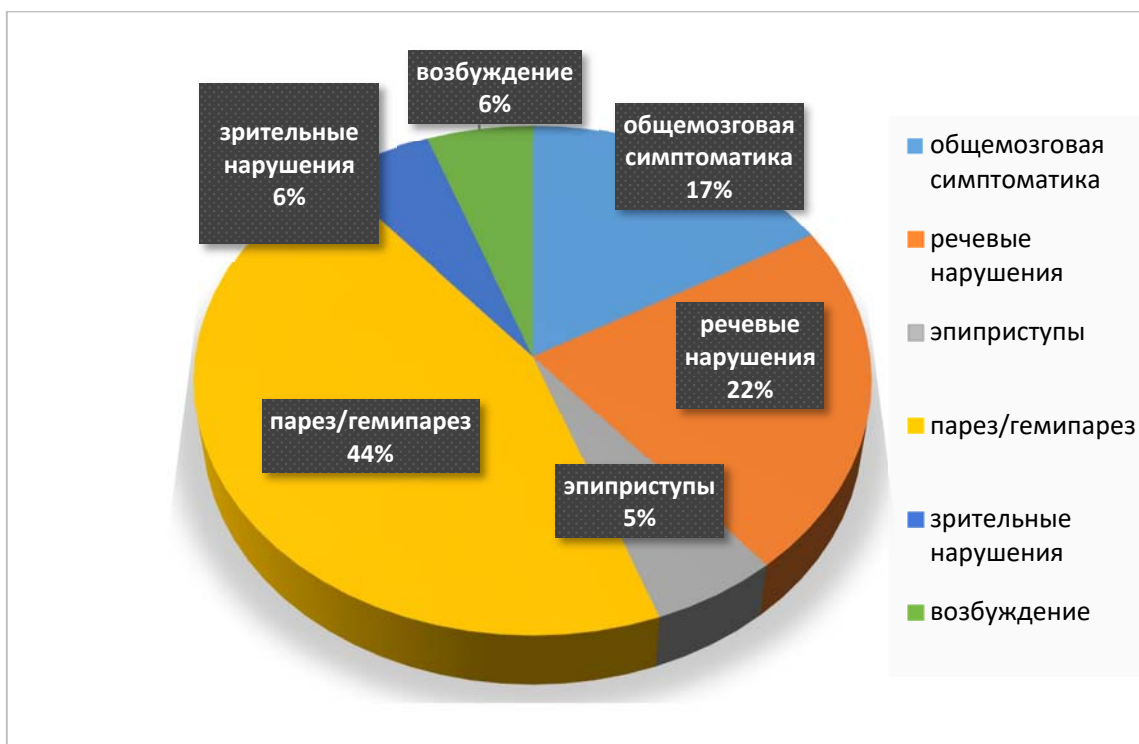


Рисунок 51 - Структура ухудшений неврологического статуса после повторной операции

Стойкий неврологический дефицит на сроке 3х и более месяцев развился у 5 пациентов (10,6%) и включал в себя гемипарез (4 пациента) и глазодвигательные нарушения (1 пациент).

Для 42 из 47 пациентов были доступны данные для оценки послеоперационных осложнений. У 16 из 42 пациентов развились послеоперационные осложнения. Структура осложнений представлена на рисунке 52. В 2-х случаях потребовалась ревизия послеоперационной полости.

Также была проведена оценка клинически значимых неблагоприятных хирургических исходов. Неблагоприятным исходом считалось наличие хотя бы одного из следующих событий:

1. нового или усугубившегося стойкого неврологического дефицита, сохраняющегося ≥ 3 месяцев;
2. клинически значимого послеоперационного осложнения, требующего активного лечения и/или повторного хирургического вмешательства;
3. смерти в течение 30 суток после операции.

При крупных объёмах прогрессирования клинически значимые

неблагоприятные хирургические исходы, включавшие стойкий неврологический дефицит, клинически значимые послеоперационные осложнения и 30-дневную послеоперационную летальность, наблюдались примерно у 30% пациентов.

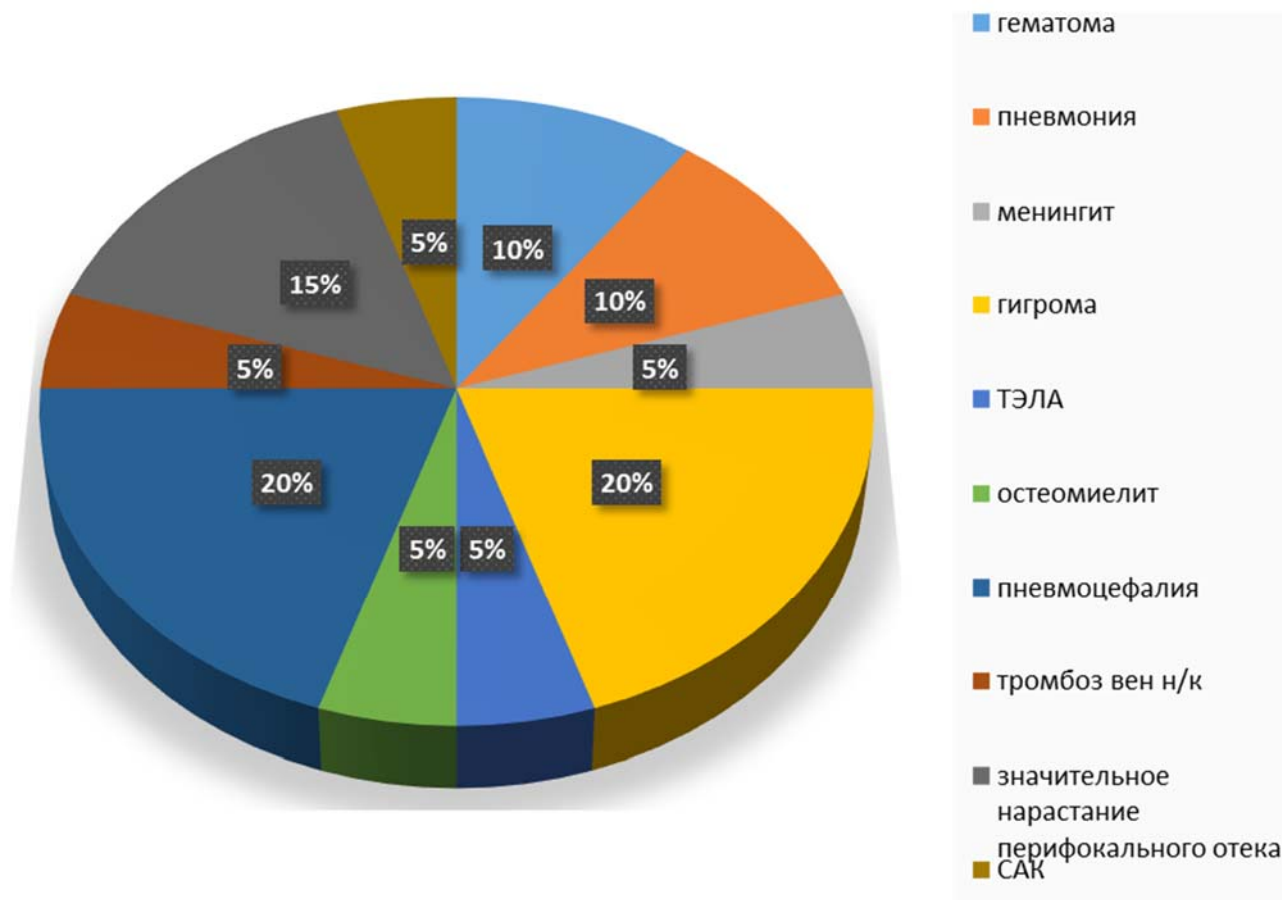


Рисунок 52 - Структура осложнений после повторной операции

3.10 Алгоритм выбора тактики повторного лечения

В настоящем исследовании проанализированы результаты повторной лучевой терапии у 130 пациентов.

В многофакторной модели общей выживаемости независимыми прогностическими факторами оставались функциональный статус и тип прогрессирования.

У пациентов с индексом Карновского 60–70 баллов риск смерти был выше по сравнению с пациентами с индексом Карновского 80–90 баллов (HR=3,77; 95% ДИ 2,01–7,08; $p<0,0001$).

Дистантный или комбинированный тип прогрессирования был ассоциирован

с увеличением риска смерти по сравнению с локальным типом ($HR=1,83$; 95% ДИ 1,09–3,08; $p=0,023$). На основании этих факторов сформирована прогностическая шкала общей выживаемости.

При анализе локального контроля в однофакторной модели дистантный тип прогрессирования был ассоциирован со снижением риска локального прогрессирования по сравнению с локальным типом ($HR=0,55$; 95% ДИ 0,33–0,94; $p=0,028$). В многофакторной модели независимое прогностическое значение сохранял тип прогрессирования: локальный тип был ассоциирован с более высоким риском локального прогрессирования ($HR=1,85$; $p=0,02$). Объем очага ≥ 18 см³ в многофакторной модели статистически значимого влияния не сохранял ($p=0,13$).

В группах с различным типом прогрессирования в зависимости от объема очага были оценены факторы, связанные с развитием постлучевой токсичности. У пациентов с локальным типом прогрессирования и объемом очага < 18 см³ применение гипофракционирования ассоциировалось со снижением шансов развития постлучевой токсичности ($OR=0,24$; 95% ДИ 0,05–1,04; $p=0,05$), однако различия носили пограничный статистический характер. При объеме очага ≥ 18 см³ отдельно в группах локального и дистантного прогрессирования проведено сравнение классического фракционирования/умеренного гипофракционирования и гипофракционирования; статистически значимых различий в локальном контроле выявлено не было ($p=0,89$ и $p=0,61$ соответственно).

С учётом прогностической шкалы общей выживаемости и результатов анализа факторов, связанных с локальным контролем и постлучевой токсичностью, разработан алгоритм выбора тактики повторного лечения.

В данном исследовании сроки от комбинированной химиолучевой терапии у 96,1% (125) пациентов были более 9 месяцев. При центральном типе локальной прогрессии в сроки менее 6 месяцев от комбинированной химиолучевой терапии рекомендовано рассмотреть вопрос о смене линии химиотерапии с последующим решением вопроса о проведении лучевой терапии.

При оценке функциональных исходов отдельное внимание мы уделили структуре ухудшений неврологического статуса пациентов после проведения

повторной лучевой терапии и хирургии.

В таблице 48 приведены значения ухудшений неврологического статуса в процентах после повторных вмешательств.

Таблица 48 - Значения ухудшений неврологического статуса в процентах после повторных вмешательств (в процентах)

	Лучевая терапия	Хирургия
Сроки до 3х месяцев		
«малые» объемы	15%	13,6%
«крупные» объемы	18,2%	23,4%
Сроки 3 и более месяцев		
«малые» объемы	9,3%	9%
«крупные» объемы	15,9%	10,6%

Таким образом, в группе малых объёмов частота стойкого неврологического дефицита через 3 месяца и более была сопоставимой после повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения и составила 9,3% и 9,0% соответственно. В группе крупных объёмов стойкий неврологический дефицит наблюдался у 15,9% пациентов после повторной лучевой терапии и у 10,6% после повторного хирургического лечения. При этом в раннем послеоперационном периоде улучшение неврологического статуса после повторной операции было отмечено у 21,3% пациентов группы крупных объёмов. При крупных объёмах прогрессирования клинически значимые неблагоприятные исходы повторного хирургического лечения наблюдались примерно у 30% пациентов. В сравнительном анализе статистически значимых различий в общей выживаемости между повторным лучевым и хирургическим лечением выявлено не было, тогда как беспрогрессивная выживаемость была статистически значимо выше после повторной лучевой терапии как в группе малых, так и в группе крупных объёмов.

Полученные результаты вместе с выявленными прогностическими факторами общей выживаемости, локального контроля и постлучевой токсичности были использованы при формировании предварительного алгоритма выбора тактики повторного лучевого лечения.

Выбор режима повторной лучевой терапии осуществляется после исключения абсолютных противопоказаний и основан на последовательной оценке прогноза заболевания, объёма опухолевого очага, типа прогрессирования и риска постлучевой токсичности. На первом этапе определяется прогностическая группа с использованием двух факторов: функционального статуса по шкале Карновского и типа прогрессирования. При ИК ≥ 80 пациенту присваивается 0 баллов, при ИК 60–70 — 1 балл; локальный тип прогрессирования оценивается в 0 баллов, дистантный или комбинированный — в 1 балл. Сумма 0 баллов соответствует группе благоприятного прогноза, 1–2 балла — группе неблагоприятного прогноза.

У пациентов группы благоприятного прогноза при объёме очага $< 18 \text{ см}^3$ предпочтительным вариантом является радиохирургия или гипофракционирование, тогда как при объёме $\geq 18 \text{ см}^3$ рекомендуется рассмотреть гипофракционирование. У пациентов группы неблагоприятного прогноза при объёме очага $< 18 \text{ см}^3$ также рекомендуется гипофракционирование. При объёме $\geq 18 \text{ см}^3$ дополнительно учитывается тип прогрессирования: при дистантном или комбинированном прогрессировании применяется гипофракционирование, а при локальном прогрессировании возможно проведение классического фракционирования или умеренного гипофракционирования.

Абсолютными противопоказаниями к проведению повторной лучевой терапии являются:

1. Невозможность безопасного подведения терапевтически значимой дозы к объёму прогрессирования вследствие превышения допустимой кумулятивной дозовой нагрузки на нормальную ткань головного мозга и/или критические структуры с учётом ранее проведённой лучевой терапии.
2. Отсутствие технической возможности безопасного проведения высокоточной повторной лучевой терапии, обеспечивающей необходимую точность локализации, воспроизводимость позиционирования пациента и требуемую конформность дозного распределения.
3. Тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации, не позволяющие безопасно и полноценно провести, и завершить курс лучевой

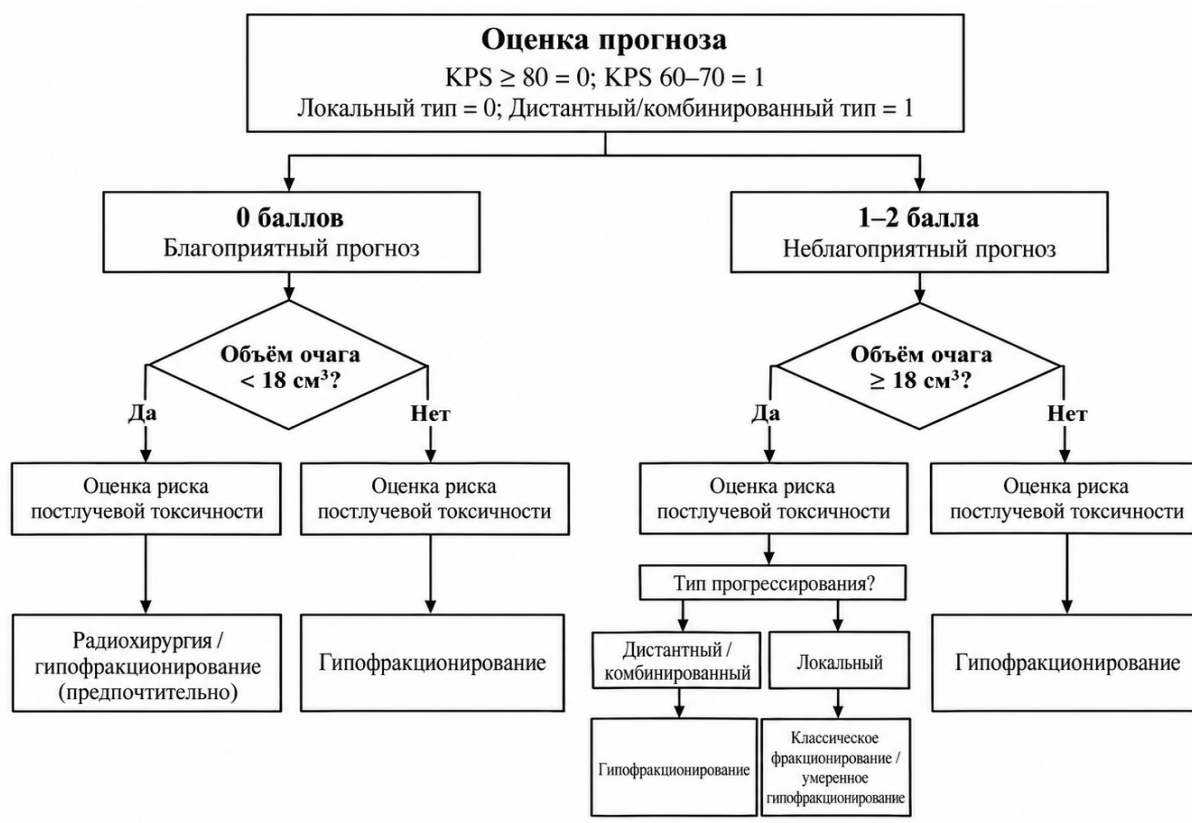
терапии.

4. Невозможность обеспечить иммобилизацию и воспроизводимое положение пациента во время облучения, в том числе вследствие тяжёлого общего, неврологического или психического состояния.

5. Неконтролируемая внутричерепная гипертензия, рефрактерная к медикаментозной и/или хирургической коррекции, в том числе сопровождающаяся дислокационным синдромом или прогрессирующим нарушением сознания.

6. Наличие показаний к экстренному или срочному хирургическому лечению — выраженный масс-эффект, ликвороблок, быстро нарастающий неврологический дефицит или другие состояния, требующие хирургической декомпрессии.

Окончательный выбор режима повторного облучения осуществляется при условии соблюдения допустимых кумулятивных дозовых нагрузок на нормальную ткань головного мозга и критические структуры и приемлемого риска постлучевой токсичности. При локальном прогрессировании, возникшем менее чем через 6 месяцев после завершения предшествующего курса лучевой терапии, рекомендуется рассмотреть изменение системной противоопухолевой терапии (Рисунок 53).

**Примечание:**

- * Применение повторного лучевого лечения возможно только при отсутствии абсолютных противопоказаний.
- ** При локальном прогрессировании в сроки менее 6 месяцев рекомендовано рассмотреть смену системной терапии.
- *** Выбор режима повторного облучения осуществляется при условии соблюдения допустимых дозовых нагрузок на критические структуры и приемлемого риска постлучевой токсичности.

Рисунок 53 - Алгоритм выбора режима лучевого лечения

Кроме того, нами был разработан предварительный алгоритм выбора лечебной тактики при прогрессировании глиобластомы, основанный на комплексной оценке клинических характеристик пациента и особенностей опухолевого процесса. Данный алгоритм предназначен для первичной стратификации пациентов и определения приоритетного направления лечения — повторного хирургического вмешательства, системной терапии, паллиативного лечения или повторной лучевой терапии — с последующей детализацией лечебной тактики на следующем этапе (Рисунок 54).

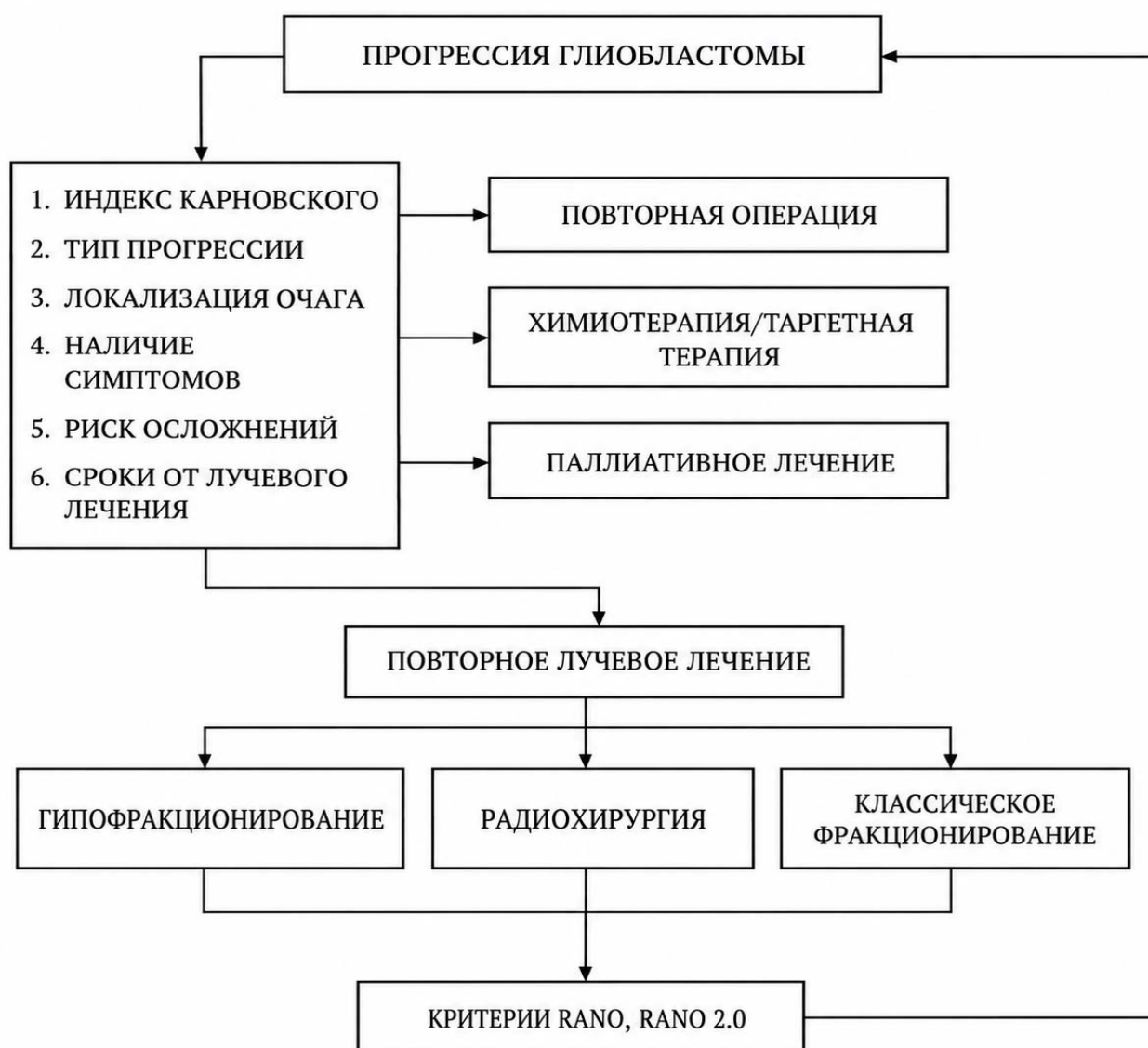


Рисунок 54 - Предварительный алгоритм выбора лечебной тактики при прогрессировании глиобластомы и последующей оценки результатов лечения по критериям RANO/RANO 2.0

3.11 Резюме третьей главы

Медиана времени до первого прогрессирования в основной группе составила 9,7 месяца, а медиана интервала от начала первичного курса лучевой терапии до начала повторной лучевой терапии — 17,5 месяца. Прогрессирование преимущественно носило локальный характер и отмечалось у 76,2% пациентов; дистантное прогрессирование выявлено у 14,6%, комбинированное — у 9,2% пациентов. Статистически значимых различий в типе и локализации прогрессирования в зависимости от режима повторного облучения выявлено не

было. При анализе по отдельным очагам локальное прогрессирование наблюдалось в 68% случаев, дистантное — в 32%.

Медиана беспрогрессивной выживаемости после повторной лучевой терапии составила 6,7 месяца. За период наблюдения дальнейшее прогрессирование заболевания развилось у 82,3% пациентов, локальное прогрессирование зарегистрировано в 64,4% облучённых очагов. Исходный дистантный тип прогрессирования ассоциировался с меньшим риском последующего локального прогрессирования по сравнению с локальным типом.

Медиана общей выживаемости от начала повторной лучевой терапии составила 14,7 месяца; показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составили 64,9%, 29,4% и 19,4% соответственно. Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами являлись снижение индекса Карновского до 60–70 баллов ($HR = 3,5$) и дистантный или комбинированный тип прогрессирования ($HR = 2,2$).

После повторной лучевой терапии ухудшение неврологического статуса отмечено у 21 из 130 пациентов (16,2%). Ранние постлучевые изменения наблюдались в 35,7% облучённых очагов, при этом в 18,4% всех очагов последующая динамика соответствовала псевдопрогрессии; поздняя постлучевая токсичность выявлена у 23,1% пациентов.

Статистически значимых различий в беспрогрессивной ($p=0,13$) и общей выживаемости ($p=0,36$) между группами с различной последовательностью применения повторной лучевой и системной терапии выявлено не было. В подгруппах пациентов с малыми и крупными объёмами прогрессирования повторная лучевая терапия ассоциировалась с более высокой беспрогрессивной выживаемостью по сравнению с хирургическим лечением ($p < 0,05$), при отсутствии статистически значимых различий в общей выживаемости. В отдельных анализах применение повторной лучевой терапии, в том числе после хирургического вмешательства, ассоциировалось с более высокой общей выживаемостью от момента верификации. После повторной лучевой терапии все пациенты продолжали получать вторую и последующие линии химиотерапии и/или

таргетной терапии.

Оба варианта локального лечения сопровождались риском осложнений: после повторной лучевой терапии наблюдалась ранняя и поздняя постлучевая токсичность, тогда как повторные хирургические вмешательства сопровождались риском послеоперационных осложнений и вариабельной динамикой неврологического статуса, особенно при крупных объёмах прогрессирования.

Ключевыми благоприятными прогностическими факторами являлись высокий индекс Карновского и локальный тип прогрессирования. На основании выявленных независимых прогностических факторов разработана прогностическая шкала, использованная при формировании алгоритма выбора режима повторной лучевой терапии. В сравнительном анализе повторная лучевая терапия ассоциировалась с более высокой беспрогрессивной выживаемостью по сравнению с повторным хирургическим лечением. Выбор лечебной тактики при прогрессировании глиобластомы должен осуществляться индивидуально с учётом объёма и локализации опухолевого процесса, клинического состояния пациента и резектабельности очага.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический материал настоящего исследования составили пациенты с прогрессирующей глиобластомой, которые в первой линии лечения получили стандартную химиолучевую терапию с темозоломидом, а впоследствии, при прогрессировании заболевания – повторную лучевую терапию, или были повторно оперированы. Все пациенты взрослого возраста проходили повторную лучевую терапию и/или были повторно прооперированы по поводу рецидива глиобластомы в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко» Минздрава России в период с января 2005 г. по декабрь 2024 г.

Всего в исследование было включено 199 пациентов: 130 - у которых не было повторной операции, но была проведена в различных дозовых режимах лучевая терапия, и 69 - с повторным удалением опухоли, из которых, в свою очередь, 33 также после операции проведена повторная лучевая терапия.

Следует обратить внимание, что характер прогрессирования различался – у 163 (81,9%) пациентов более 20% объема прогрессии располагалось в пределах изодозной кривой 60Гр. Только дистантное прогрессирование (менее 20% объема прогрессии в пределах изодозной линии 60Гр) было у 22 (31,8%) пациентов; как локальное, так и дистантное прогрессирование - у 14 (20,3 %) пациентов.

Целью исследования было изучить эффективность повторной лучевой терапии у пациентов с глиобластомой в составе комплексного лечения. Основными показателями, которые изучались для оценки эффективности лучевой терапии, были общая выживаемость (от момента установления первичного диагноза и от момента установления рецидива опухоли), выживаемость до прогрессирования, локальный контроль опухоли.

Локализация прогрессий

При анализе расположения прогрессирования относительно изодозы 60 Гр (n = 77) центральная прогрессия выявлена у 63,6% пациентов, «in-field» — у 3,9%,

краевая — у 11,7%, дистантная — у 20,8%. С учётом объединения центральных, «in-field» и краевых форм в группу локального прогрессирования, доля локальных прогрессий составила 79,2%, дистантных — 20,8%.

Беспрогрессивная выживаемость и локальный контроль

Медиана беспрогрессивной выживаемости в целом по группе после повторного облучения составила 6,8 мес. (95% ДИ 5,7–8,4). Частота беспрогрессивной выживаемости на сроках 6, 12 и 24 месяцев составила 55,1%, 15% и 2,3% соответственно.

Решение о дозовом режиме лучевой терапии, или о проведении хирургического лечения, принималось на онкологическом консилиуме во время назначения лечения, а мы анализировали ретроспективные данные.

В зависимости от распространенности и локализации опухоли, использовались следующие режимы лучевой терапии: классическое фракционирование – 30 пациентов; гипофракционирование – 97 (из них «умеренное» гипофракционирование по 3Гр – 20 пациента, гипофракционирование – 77 пациентов); радиохирurgia – 9 пациентов.

В общей группе пациентов с повторной лучевой терапией статистически значимых различий между режимами фракционирования выявлено не было, однако при анализе в прогностических подгруппах различия становились статистически значимыми.

В режиме радиохирургии медиана беспрогрессивной выживаемости составила 8,2 мес. (95% ДИ 5,7–12,6), при гипофракционировании — 8,9 мес. (95% ДИ 6,4–10,4), при умеренном гипофракционировании — 4,9 мес. (95% ДИ 4,8–7,7), при классическом фракционировании — 10,2 мес. (95% ДИ 6,8–11,9). Наибольшие значения беспрогрессивной выживаемости отмечены при классическом фракционировании.

Таким образом, более высокая дозовая нагрузка на опухоль при классическом фракционировании могла способствовать более продолжительному контролю заболевания и частично объяснять наблюдаемую более высокую

медиану БПВ. Вместе с тем данный результат следует интерпретировать с учётом нерандомизированного выбора режима лечения, различий в объёме опухоли и других клинических характеристиках пациентов.

С радиобиологической точки зрения дозозависимость эффекта повторного облучения может быть связана, в том числе, с селекцией радиорезистентных опухолевых популяций после первичного лечения. Для глиобластомы показана повышенная радиорезистентность стволоподобных клеток, связанная с более эффективной активацией механизмов ответа на повреждение ДНК, а в экспериментальных моделях после фракционированного облучения наблюдались снижение клонального разнообразия и внутриопухолевой гетерогенности [34, 124].

Локальный контроль

Локальное прогрессирование было зарегистрировано в 64,4% облучённых очагов, что соответствует данным о преимущественно локальном характере прогрессирования глиобластомы после лучевой терапии.

В многофакторном анализе единственным независимым предиктором локального контроля оказался исходный тип прогрессирования: при локальном типе риск последующего локального прогрессирования был выше, по сравнению с дистантными очагами (HR = 1,85; $p = 0,02$). Данная зависимость может отражать биологические различия между локальным и дистантным вариантами прогрессирования. Локальные прогрессии в большей степени сохраняют молекулярные характеристики первичной опухоли, тогда как дистантные очаги характеризуются более выраженной клональной дивергенцией и вероятно, являются более радиочувствительными.

Объём очага ≥ 18 см³ ассоциировался с повышенным риском локального прогрессирования в однофакторном анализе, однако не сохранил статистической значимости в многофакторной модели. Тем не менее тенденция к снижению локального контроля при увеличении объёма соответствует данным литературы.

Локализация очага была статистически значима в однофакторном анализе, однако не сохранила независимого прогностического значения в нашем

исследовании в многофакторной модели и при попарных сравнениях. Это может свидетельствовать о том, что её влияние опосредовано другими характеристиками опухоли и особенностями планирования повторного облучения.

При сравнении режимов фракционирования в сопоставимых по объёму группах классическое фракционирование ассоциировалось с лучшим локальным контролем по сравнению с умеренным гипофракционированием ($p = 0,02$). Одним из возможных объяснений данного результата является более высокая суммарная и биологически эквивалентная доза при классическом фракционировании; вместе с тем нерандомизированный характер выбора режима не позволяет рассматривать эту зависимость как доказательство непосредственного дозового эффекта.

Медиана времени до локального прогрессирования составляла 10,2 мес. при исходно дистантном и 7,7 мес. при исходно локальном типе прогрессирования, что согласуется с результатами многофакторного анализа и подтверждает клиническую значимость данного фактора. К ограничениям анализа относятся ретроспективный дизайн, небольшой объём отдельных подгрупп и неполнота молекулярно-генетической характеристики опухолей.

Общая выживаемость

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что медиана общей выживаемости после повторной лучевой терапии составила 14,7 месяца, что сопоставимо с данными литературы, где медиана ОВ после повторного облучения в большинстве серий составляет около 8–13 месяцев, достигая в отдельных отобранных когортах 15–18 месяцев [95, 96, 147].

Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости также соответствуют опубликованным ранее данным, подтверждая воспроизводимость полученных результатов.

При анализе общей выживаемости от момента верификации первичной опухоли в группе повторного облучения медиана ОВ составила 30,4 месяца у пациентов с малыми объёмами очагов и 34,64 месяца у пациентов с крупными объёмами. Данные значения существенно превышают характерные значения

медиан общей выживаемости, которые обычно приводятся для глиобластом, что в данной ситуации отражает высокоселективный характер выборки и соответствие критериям включения. Так, например, в нашем исследовании отсутствовали пациенты с феноменом раннего быстрого прогрессирования (REP), которое может встречаться у 46% пациентов глиобластомами [201].

Выявленное неблагоприятное влияние дистантного и комбинированного типов прогрессирования согласуется с данными литературы, согласно которым дистантное прогрессирование может быть ассоциировано с худшей выживаемостью после прогрессирования [50].

В настоящем исследовании разработана упрощённая прогностическая шкала, основанная на двух независимых факторах (индекс Карновского и тип прогрессирования). Различия в общей выживаемости между выделенными прогностическими группами были статистически значимыми ($p < 0,0001$), что свидетельствует о способности предложенной шкалы разделять пациентов на группы с различным прогнозом. Шкала требует дальнейшей валидации на независимой выборке.

Несмотря на различия в величине отношения рисков, обоим факторам было присвоено равное значение, что обусловлено клинической целесообразностью и необходимостью создания простой в применении модели. Подобный подход используется и в ряде других прогностических моделей, ориентированных на практическое применение [52].

Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения после повторной лучевой терапии высоких показателей выживаемости. Разработанная прогностическая модель может использоваться для стратификации пациентов и поддержки выбора лечебной тактики, однако требует внешней валидации.

Сравнительный анализ результатов повторного лучевого и хирургического лечения

В настоящем исследовании проведено прямое сравнение результатов повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения у пациентов с

прогрессией глиобластомы, но на ретроспективном материале. Прямые сравнительные исследования повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения ограничены, а доступные данные характеризуются выраженной гетерогенностью и риском систематической ошибки отбора пациентов. В современных работах подчёркивается, что выбор тактики лечения при прогрессии глиобластомы определяется индивидуальными характеристиками пациента и опухоли, прежде всего объёмом прогрессии и функциональным статусом [52, 120, 149].

Ключевым наблюдением является определяющая роль суммарного объёма прогрессии как фактора стратификации. В настоящем исследовании объём опухоли оказался единственным значимым предиктором общей выживаемости в группе хирургического лечения, что согласуется с современными данными, где объём прогрессии рассматривается как один из основных прогностических параметров при повторном лечении [52, 120, 149].

В обеих подгруппах — как при малых, так и при крупных объёмах опухоли — повторная лучевая терапия ассоциировалась со статистически значимо более высокой БПВ по сравнению с повторным хирургическим лечением, тогда как статистически значимых различий в ОВ между методами выявлено не было. Отсутствие различий в ОВ при различиях в БПВ может быть связано с влиянием последующих линий лечения, биологической гетерогенностью заболевания и особенностями отбора пациентов.

Дополнительный анализ, в котором в группе пациентов, получивших повторную лучевую терапию, в сравнении с проведением только повторной операции не получали лучевую терапию на ложе удаленной опухоли, отмечена более высокая общая выживаемость от момента верификации первичной опухоли, требует осторожной интерпретации ввиду ретроспективного дизайна и потенциального влияния неучтённых факторов, включая особенности отбора пациентов и последующее лечение [28, 30, 149].

Отсутствие статистически значимого влияния возраста, индекса Карновского и локализации может быть связано с ограниченным объёмом выборки и

вариабельностью данных, тогда как объём опухоли сохранял прогностическую значимость в группе хирургического лечения.

Таким образом, повторная лучевая терапия ассоциировалась с более высокой беспрогрессивной выживаемостью по сравнению с повторным хирургическим лечением как в группе малых, так и в группе крупных объёмов опухоли, тогда как статистически значимых различий в общей выживаемости между методами выявлено не было.

Неврологический статус после повторного лечения

При интерпретации результатов повторного лечения необходимо учитывать не только показатели выживаемости, но и неврологические исходы, поскольку сохранение неврологических функций имеет существенное значение для качества жизни пациентов с прогрессированием глиобластомы. В настоящем исследовании после повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения у большинства пациентов не отмечалось стойкого ухудшения неврологического статуса. Частота неврологических нарушений различалась в зависимости от объёма опухоли и срока оценки, при этом статистически значимого преимущества одного из методов по частоте формирования стойкого неврологического дефицита выявлено не было.

С учётом отсутствия статистически значимых различий в общей выживаемости между повторной лучевой терапией и повторным хирургическим лечением оценка неврологических исходов приобретает дополнительное значение при выборе лечебной тактики, особенно у пациентов с ограниченными функциональными резервами. Сохранение неврологического статуса рассматривается как один из важных критериев эффективности лечения при прогрессировании глиобластомы [149, 170, 202].

В настоящем исследовании анализ неврологических исходов проводился с учётом объёма опухоли и применённого метода повторного локального лечения. При оценке стойкого неврологического дефицита через 3 месяца и более после лечения в группе малых объёмов его частота была практически одинаковой после

повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения и составила 9,3% и 9,0% соответственно. В группе крупных объёмов стойкий неврологический дефицит наблюдался у 15,9% пациентов после повторной лучевой терапии и у 10,6% после повторного хирургического лечения. Таким образом, полученные данные не свидетельствуют о преимуществе одного из методов лечения в отношении риска формирования стойкого неврологического дефицита.

После повторной лучевой терапии у большинства пациентов отмечалось сохранение или стабилизация неврологического статуса. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными, согласно которым после повторного облучения стабилизация или улучшение неврологического статуса наблюдается у 60–80% пациентов, тогда как его ухудшение регистрируется в 15–30% случаев [58, 147]. В группе крупных объёмов опухоли после повторной лучевой терапии также у большинства пациентов не отмечалось стойкого ухудшения неврологического статуса, несмотря на необходимость применения более протяжённых режимов облучения.

После повторного хирургического лечения неврологические исходы также характеризовались различной динамикой. В группе малых объёмов улучшение и ухудшение неврологического статуса наблюдались с одинаковой частотой — по 13,6%. В группе крупных объёмов ухудшение неврологического статуса отмечено у 23,4% пациентов, при этом стойкий неврологический дефицит через 3 месяца и более сохранялся у 10,6% пациентов. Эти результаты сопоставимы с опубликованными данными, согласно которым после повторного хирургического вмешательства улучшение неврологического статуса наблюдается приблизительно в 20–40% случаев, ухудшение — в 20–30%, а частота стойкого неврологического дефицита может достигать 10–20% [28, 81].

Важно отметить, что частота раннего ухудшения неврологического статуса после повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения в настоящем исследовании была сопоставимой. При последующей оценке также не было выявлено статистически значимого преимущества одного из методов в отношении риска стойкого неврологического дефицита. Полученные результаты

свидетельствуют о необходимости учитывать при выборе метода повторного локального лечения не только потенциальную эффективность вмешательства, но и индивидуальный риск неврологических осложнений, связанный с объёмом и локализацией опухоли, исходным состоянием пациента и техническими особенностями лечения.

Таким образом, после повторной лучевой терапии и повторного хирургического лечения у большинства пациентов не отмечалось стойкого ухудшения неврологического статуса. В группе малых объёмов прогрессии опухоли частота стойкого неврологического дефицита через 3 месяца и более была практически одинаковой после двух методов лечения — 9,3% и 9,0% соответственно; в группе крупных объёмов данный показатель составил 15,9% после повторной лучевой терапии и 10,6% после повторного хирургического лечения. Статистически значимого преимущества одного из методов по данному показателю выявлено не было. С учётом сопоставимых показателей общей выживаемости неврологические исходы следует рассматривать наряду с другими клиническими факторами при выборе метода повторного локального лечения.

Постлучевые и послеоперационные осложнения

Оценка осложнений является ключевым аспектом при выборе тактики лечения прогрессии глиобластомы, поскольку в условиях сопоставимой общей выживаемости между методами лечения профиль безопасности становится одним из определяющих факторов.

В настоящем исследовании повторная лучевая терапия характеризовалась приемлемым уровнем токсичности. Клинико-рентгенологически значимая постлучевая токсичность выявлена у 23,1% пациентов, при этом большинство случаев развивалось в отсроченные сроки. Ранние изменения по данным МРТ наблюдались в 35,7% очагов, однако в 18,4% случаев они носили транзиторный характер и соответствовали псевдопрогрессии.

Полученные данные сопоставимы с данными опубликованных ранее исследований, где частота постлучевых изменений по данным нейровизуализации

составляет 30–50%, а псевдопрогрессия — 15–36% [24, 41, 187]. Частота клинически значимой постлучевой токсичности, включая радионекроз, варьирует в пределах 5–10%, что соответствует полученным результатам [96, 147, 173].

Важным фактором, влияющим на развитие осложнений, является режим фракционирования. В настоящем исследовании наибольшая частота постлучевой токсичности отмечена при радиохирургии, тогда как при гипофракционировании она составляла 18,2%, при умеренном гипофракционировании — 11,1%, а при классическом — 7,1% ($p=0,0001$). По данным систематических обзоров, частота радионекроза после повторного облучения существенно варьирует в зависимости от техники и характеристик лечения. В отдельных сериях при радиохирургии она достигала около 30%, однако средние показатели составляли порядка 6–10%; при фракционированной стереотаксической лучевой терапии средние значения составляли около 3–7%, хотя в отдельных исследованиях также достигали 28% [169, 173]. Согласно практическим рекомендациям Международного общества стереотаксической радиохирургии (ISRS), стереотаксическая радиохирургия и гипофракционированная стереотаксическая лучевая терапия могут рассматриваться как вариант фокального повторного облучения у тщательно отобранных пациентов с прогрессией глиом высокой степени злокачественности; наиболее часто применяемыми режимами являются 16 Гр за 1 фракцию и 24–25 Гр за 3–5 фракций, а частота неврологической токсичности составляет около 7% при однократной радиохирургии и около 4% при гипофракционированном подходе [150].

Дополнительно в настоящем исследовании показано, что развитие постлучевой токсичности ассоциировано с увеличением объёма очага (22,7 см³ против 15,2 см³; $p=0,026$). Данный результат соответствует современным данным, согласно которым объём мишени является одним из ключевых предикторов лучевых осложнений [32, 173].

По структуре клинической токсичности преобладали нежелательные явления 1–2 степени, тогда как тяжёлая токсичность (3–4 степени) встречалась реже и была преимущественно представлена отёком мозга. В современных исследованиях

показано, что тяжёлая токсичность после повторного облучения развивается относительно редко и в большинстве серий не превышает 10% [32, 147, 173].

В группе повторного хирургического лечения осложнения носили иной характер и были связаны с инвазивностью вмешательства. В настоящем исследовании частота послеоперационных осложнений достигала 13,6% в группе «малых» объёмов и 38,1% — в группе «крупных» объёмов. В ряде случаев осложнения требовали дополнительного хирургического вмешательства.

Сопоставимые данные представлены в литературе, где частота осложнений после повторной операции при прогрессии глиобластомы составляет 20–40%, а риск серьёзных осложнений (включая неврологический дефицит, кровоизлияния, инфекционные осложнения) достигает 10–25% [28, 81]. При этом увеличение объёма опухоли и сложная локализация достоверно повышают риск неблагоприятных исходов.

Таким образом, осложнения повторной лучевой терапии и хирургического лечения имеют различный профиль. Лучевая терапия ассоциирована преимущественно с отсроченной токсичностью, зависящей от режима облучения и объёма очага, тогда как хирургическое лечение сопровождается риском ранних послеоперационных осложнений, частота которых возрастает при увеличении объёма опухоли.

С учётом отсутствия различий в общей выживаемости между методами лечения, данные различия в профиле осложнений приобретают клиническое значение. Повторная лучевая терапия характеризуется предсказуемым и в целом контролируемым уровнем токсичности, тогда как хирургическое лечение связано с более высокой вариабельностью и риском осложнений, особенно у пациентов с распространённым процессом.

Прогностические факторы

Выявление прогностических факторов у пациентов с прогрессированием глиобластомы имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики, поскольку позволяет проводить стратификацию пациентов с учётом вероятного

прогноза и ожидаемых результатов лечения [30, 52, 145].

В настоящем исследовании при однофакторном анализе общей выживаемости статистически значимыми факторами являлись индекс Карновского, суммарный объём очагов прогрессирования, интервал между курсами лучевой терапии и тип прогрессирования. При анализе локального контроля прогностическое значение имели тип прогрессирования, объём и локализация очага. В многофакторной модели общей выживаемости независимое прогностическое значение сохранили индекс Карновского и тип прогрессирования, тогда как для локального контроля независимым фактором оставался тип прогрессирования.

Полученные данные в отношении индекса Карновского соответствуют современным представлениям о его прогностической роли. В многочисленных исследованиях функциональный статус рассматривается как один из наиболее устойчивых прогностических факторов при прогрессировании глиобластомы. При значениях индекса Карновского ≥ 70 –80 показатели общей выживаемости, как правило, выше, что подтверждается и другими исследованиями [30, 52, 95]. В настоящем исследовании индекс Карновского сохранил независимую прогностическую значимость в многофакторной модели общей выживаемости, что дополнительно подчёркивает значение функционального состояния пациента при оценке прогноза.

Суммарный объём очагов прогрессирования также продемонстрировал прогностическую значимость в однофакторном анализе общей выживаемости, что согласуется с литературными данными. Увеличение объёма опухолевого поражения ассоциируется с ухудшением результатов лечения и ограничением возможностей локальных методов [120, 170]. В настоящем исследовании данный фактор не сохранил независимой значимости в многофакторной модели, что может быть связано с его взаимосвязью с другими клиническими и опухолевыми характеристиками, включая функциональный статус и тип прогрессирования. Значение объёма мишени при выборе режима фракционирования отмечалось и в отечественных исследованиях первичной лучевой терапии глиобластомы. Так,

В.А. Герасимов и соавт. показали увеличение риска токсичности при эскалации дозы у пациентов с крупными объёмами РТВ, что подчёркивает необходимость индивидуального выбора режима облучения с учётом объёма мишени и расположения критических структур [6].

Особое значение в настоящем исследовании имел тип прогрессирования, который сохранял независимую прогностическую значимость как для общей выживаемости, так и для локального контроля. Дистантный тип прогрессирования ассоциировался с лучшим локальным контролем по сравнению с локальным типом ($HR = 0,55$; $p = 0,028$). Медиана времени до локального прогрессирования составила 10,2 месяца при исходно дистантном и 7,7 месяца при исходно локальном типе прогрессирования.

Полученные результаты согласуются с представлениями о биологических различиях между локальным и дистантным вариантами прогрессирования. Локальные очаги в большей степени связаны с сохранением опухолевых клеточных популяций в ранее облучённой области и могут характеризоваться повышенной радиорезистентностью [34, 76, 124].

Локализация опухоли в однофакторном анализе также была ассоциирована с риском локального прогрессирования, однако в многофакторной модели данный фактор не сохранил статистической значимости. Аналогичные результаты представлены в литературе, где влияние локализации на прогноз оценивается неоднозначно и может изменяться после учёта других характеристик опухоли и пациента [160].

Интервал между курсами лучевой терапии продемонстрировал прогностическое значение для общей выживаемости в однофакторном анализе, однако не сохранил независимой значимости в многофакторной модели. Возраст пациента и параметры ранее проведённой терапии также не являлись независимыми предикторами исходов. В литературе влияние этих факторов оценивается неоднозначно и, как правило, рассматривается в совокупности с функциональным статусом, объёмом и другими характеристиками опухолевого процесса [52, 95].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о прогностической значимости как функционального состояния пациента, так и характеристик опухолевого процесса. Индекс Карновского и тип прогрессирования являлись независимыми предикторами общей выживаемости, тогда как тип прогрессирования также сохранял независимое значение для локального контроля. Суммарный объём опухолевого поражения, интервал между курсами лучевой терапии и локализация имели значение в однофакторном анализе, однако не сохраняли независимой прогностической роли после учёта других факторов. Полученные данные обосновывают использование индекса Карновского и типа прогрессирования при прогностической стратификации пациентов с прогрессированием глиобластомы.

Показания и противопоказания к повторной лучевой терапии

На основании результатов проведённого исследования и анализа данных литературы мы заключаем, что повторная лучевая терапия показана при наличии следующих условий:

1. Достоверно подтверждённое прогрессирование глиобластомы после завершённого первичного комбинированного лечения по данным МРТ головного мозга с контрастированием в соответствии с критериями RANO/RANO 2.0; при неоднозначной нейровизуализационной картине или необходимости дифференциальной диагностики истинного прогрессирования и постлучевых изменений — с использованием дополнительных методов, включая ПЭТ-КТ с аминокислотами и перфузионные исследования.

2. Наличие технической возможности проведения повторной лучевой терапии, обеспечивающей высокую конформность дозного распределения, точную локализацию и воспроизводимое позиционирование мишени, а также визуальную верификацию положения пациента и мишени с применением современных технологий (например, IGRT, IMRT, VMAT) или специализированных стереотаксических систем.

3. Функциональный статус по шкале Карновского не менее 60%. При ИК

60–70% целесообразность повторного облучения определяется индивидуально. Наиболее благоприятные результаты повторной лучевой терапии отмечены у пациентов с ИК $\geq 80\%$; снижение ИК до $\leq 70\%$ ассоциировалось с ухудшением беспрогрессивной выживаемости.

4. Возможность безопасного подведения терапевтически значимой дозы к объёму прогрессирования при соблюдении допустимой кумулятивной дозовой нагрузки на нормальную ткань головного мозга и критические структуры с учётом предшествующей лучевой терапии. При распространённом множественном поражении целесообразность локального лучевого лечения определяется индивидуально.

5. Интервал не менее 6 месяцев после завершения первичной лучевой терапии.

6. Удовлетворительное соматическое состояние пациента, позволяющее безопасно провести и завершить повторный курс лучевой терапии.

Под абсолютными противопоказаниями понимаются состояния, при которых проведение повторной лучевой терапии на текущем этапе лечения невозможно либо сопряжено с неприемлемым риском независимо от предполагаемой противоопухолевой эффективности.

Абсолютные противопоказания к проведению повторной лучевой терапии

1. Невозможность безопасного подведения терапевтически значимой дозы к объёму прогрессирования вследствие превышения допустимой кумулятивной дозовой нагрузки на нормальную ткань головного мозга и/или критические структуры с учётом ранее проведённой лучевой терапии.

2. Отсутствие технической возможности безопасного проведения высокоточной повторной лучевой терапии, обеспечивающей необходимую точность локализации, воспроизводимость позиционирования и требуемую конформность дозного распределения.

3. Тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации, не

позволяющие безопасно и полноценно провести, и завершить курс лучевой терапии.

4. Невозможность обеспечить иммобилизацию и воспроизводимое положение пациента во время облучения, в том числе вследствие тяжёлого общего, неврологического или психического состояния.

5. Неконтролируемая внутричерепная гипертензия, рефрактерная к медикаментозной и/или хирургической коррекции, в том числе сопровождающаяся дислокационным синдромом или прогрессирующим нарушением сознания.

6. Наличие показаний к экстренному или срочному хирургическому лечению — выраженный масс-эффект, ликвороблок, быстро нарастающий неврологический дефицит или другие состояния, требующие хирургической декомпрессии

Алгоритм выбора тактики повторного лечения

Разработанный алгоритм выбора тактики лечения пациентов с прогрессирующей глиобластомой основан на результатах настоящего исследования и дополнен клиническими и нейровизуализационными критериями, обоснованными данными литературы. Ключевыми параметрами принятия решения являются функциональный статус пациента, тип прогрессирования, объём опухолевого поражения, локализация очага относительно функционально значимых зон, наличие неврологической симптоматики, интервал после предшествующей лучевой терапии, а также предполагаемая резектабельность опухоли и потенциальный хирургический риск [52, 95, 144, 149, 169, 170].

Первым этапом алгоритма является оценка функционального статуса по шкале Карновского. Данный показатель традиционно рассматривается как один из ведущих прогностических факторов у пациентов с глиобластомой, в том числе при прогрессировании заболевания и планировании повторного локального лечения [30, 52, 82, 144]. У пациентов с ИК менее 60 возможности активного повторного локального лечения ограничены, поэтому в данной группе чаще рассматриваются системная терапия или паллиативная стратегия. При ИК 60–70 вопрос о повторном

локальном лечении решается индивидуально с учётом клинического состояния, объёма и характера прогрессирования, ожидаемой пользы и риска осложнений. При ИК ≥ 80 функциональный статус может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор, ассоциированный с лучшими результатами повторного локального лечения [30, 95].

Важным элементом алгоритма является разделение пациентов по типу прогрессирования. При мультифокальном поражении проведение локального лечения имеет ограниченное значение, поскольку опухолевый процесс носит распространённый характер. При ограниченной прогрессии — локальной, дистантной или олигопрогрессии — сохраняется возможность применения повторных локальных методов лечения [170, 197]. Такой подход согласуется с данными о преобладании локального характера прогрессий глиобластомы после комбинированного лечения, а также с представлениями о необходимости индивидуального выбора метода лечения при прогрессировании заболевания [40, 45, 76, 86, 113].

Одним из центральных критериев алгоритма является объём прогрессирования. Объём опухолевого поражения влияет как на возможность безопасного повторного облучения, так и на целесообразность хирургического вмешательства. При малых объёмах прогрессирования возможно применение радиохирургии или гипофракционированной повторной лучевой терапии [70, 89, 92, 95, 128, 169], тогда как при крупных объёмах, наличии масс-эффекта, судорожного синдрома или быстрого неврологического ухудшения возрастает значение хирургического лечения, направленного на циторедукцию и контроль симптомов [170, 197].

Отдельное значение имеет интервал после ранее проведённого лучевого лечения. При коротком интервале после первичного облучения возрастает риск постлучевой токсичности, что ограничивает возможности повторного лучевого лечения и требует более осторожного выбора режима фракционирования и суммарной дозы [32, 123, 173]. При планировании повторного облучения необходимо учитывать толерантность нормальной ткани мозга и дозовые

ограничения для критических структур, включая ствол мозга, зрительные пути и хиазму [32, 123, 173].

Использование современных методов визуализации, включая МРТ и аминокислотную ПЭТ, повышает точность определения объёма опухолевого поражения и может способствовать более обоснованному планированию повторной лучевой терапии. Это особенно важно при дифференциальной диагностике истинного прогрессирования, псевдопрогрессии и постлучевых изменений, а также при определении границ мишени для повторного облучения [26, 27, 78, 79, 109, 137, 142, 198, 220].

Современные данные подчёркивают, что повторная операция может быть обоснована у тщательно отобранных пациентов, особенно при возможности безопасной циторедукции и удовлетворительном функциональном статусе [28, 30, 84, 131, 144, 186].

При выборе повторного хирургического лечения необходимо учитывать резектабельность очага, локализацию опухоли относительно функционально значимых зон, предполагаемый объём резекции и риск формирования стойкого неврологического дефицита.

С учётом полученных в настоящем исследовании данных о частоте неблагоприятных исходов повторного хирургического лечения и известных по данным литературы факторов риска сформирован последовательный подход к оценке целесообразности повторной операции и потенциального хирургического риска.

В качестве клинически значимых неблагоприятных хирургических исходов ранее учитывались стойкий неврологический дефицит, послеоперационные осложнения, необходимость повторного хирургического вмешательства и 30-дневная послеоперационная летальность.

Алгоритм оценки потенциального хирургического риска перед повторной операцией при прогрессировании глиобластомы представлен на рисунке 55.

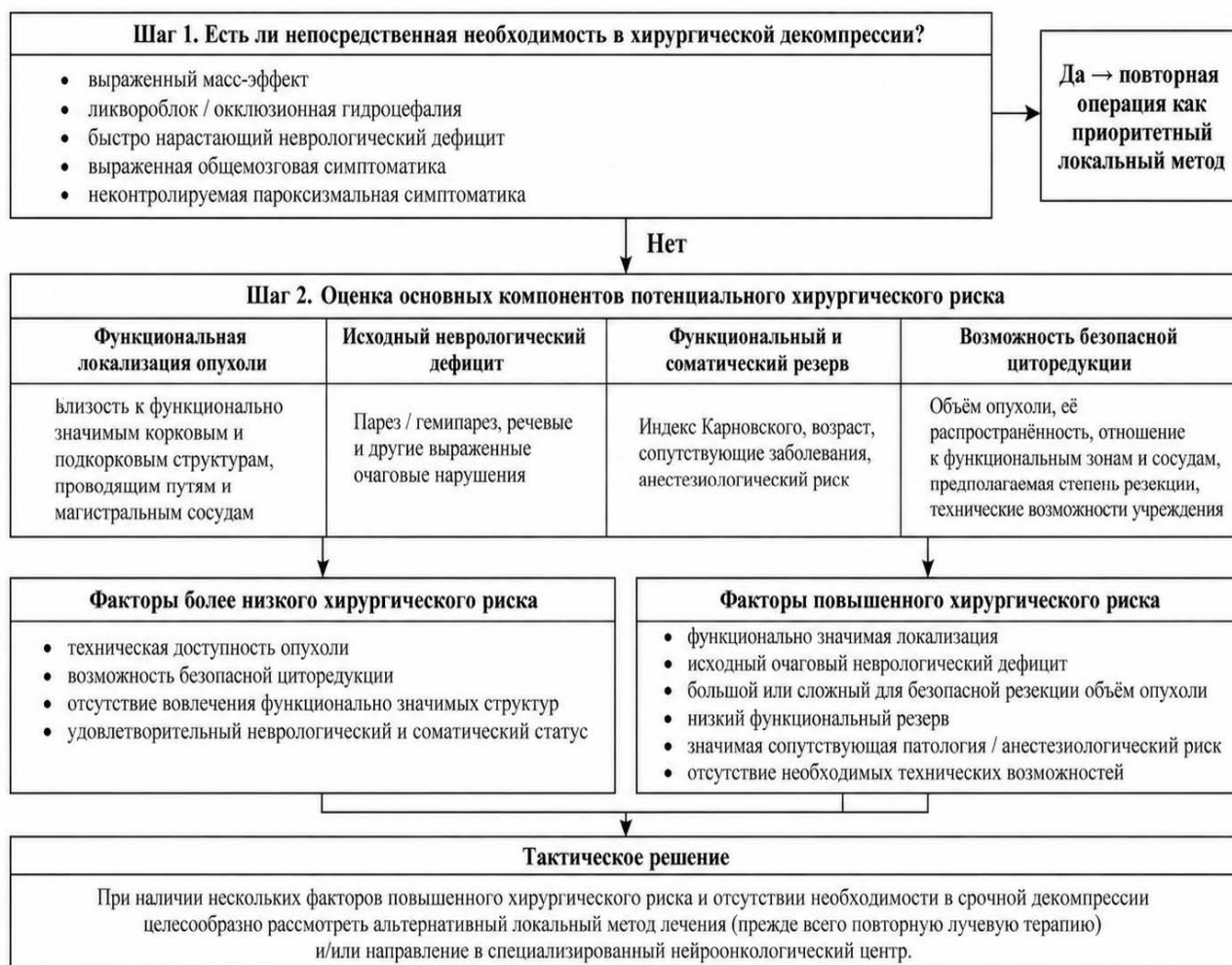


Рисунок 55 – Алгоритм оценки потенциального хирургического риска перед повторной операцией при прогрессировании глиобластомы

Алгоритм оценки потенциального хирургического риска перед повторной операцией при прогрессировании глиобластомы

Шаг 1. Есть ли показания к первоочередному хирургическому вмешательству?

Необходимо оценить наличие: выраженного масс-эффекта; ликвороблока или окклюзионной гидроцефалии; быстро нарастающего неврологического дефицита; выраженной общемозговой симптоматики, обусловленной масс-эффектом; фармакорезистентных эпилептических приступов, связанных с локальным опухолевым процессом.

При наличии указанных состояний необходимость быстрого устранения масс-эффекта и/или контроля обусловленной опухолью симптоматики может

определять выбор в пользу хирургического вмешательства даже при наличии факторов потенциального хирургического риска.

Шаг 2. При отсутствии показаний к первоочередному хирургическому вмешательству необходимо оценить четыре основных компонента потенциального хирургического риска.

1. Функциональная локализация опухоли

Повышенный хирургический риск следует предполагать при вовлечении или непосредственной близости опухоли к: моторной коре и кортикоспинальным путям; речевым зонам и проводящим путям; внутренней капсуле и базальным ядрам; магистральным церебральным сосудам; другим функционально критическим структурам.

Чем выше вероятность повреждения функционально значимых структур при достижении необходимой циторедукции, тем выше потенциальный хирургический риск.

2. Исходный неврологический дефицит

Наличие до операции пареза/гемипареза, речевых или других выраженных очаговых нарушений необходимо расценивать как фактор повышенного риска стойкого послеоперационного неврологического ухудшения.

3. Функциональный и соматический резерв пациента

Необходимо учитывать: индекс Карновского; возраст; значимые сердечно-сосудистые, дыхательные и другие сопутствующие заболевания; анестезиологический риск.

Низкий функциональный статус и выраженная сопутствующая патология ассоциированы с более высоким риском неблагоприятного исхода и ухудшают соотношение ожидаемой пользы и риска повторной операции.

4. Возможность безопасной циторедукции

Шаг 3. До операции необходимо ответить на вопрос: возможно ли достижение клинически значимой циторедукции без высокой вероятности формирования нового стойкого неврологического дефицита?

При этом учитываются: объём опухоли; её распространённость и границы;

отношение к функционально значимым зонам и сосудам; предполагаемая степень резекции; наличие технических возможностей, необходимых для безопасной резекции, включая нейронавигацию, нейрофизиологический мониторинг, функциональное картирование и другие необходимые технологии.

Факторы, ассоциированные с более низким потенциальным хирургическим риском: хирургическая доступность опухоли, возможность клинически значимой и функционально безопасной циторедукции, отсутствие вовлечения функционально значимых структур либо возможность их надёжного сохранения, удовлетворительный исходный неврологический и соматический статус.

Факторы, ассоциированные с повышенным потенциальным хирургическим риском: функционально значимая локализация, исходный очаговый неврологический дефицит, большой объём или сложная для безопасной резекции конфигурация опухоли, низкий функциональный резерв, значимый соматический или анестезиологический риск.

При сочетании нескольких факторов, ассоциированных с повышенным потенциальным хирургическим риском, и отсутствии показаний к первоочередному хирургическому вмешательству целесообразно рассмотреть альтернативный локальный метод лечения и/или направление пациента в специализированный нейроонкологический центр для определения дальнейшей тактики.

Таким образом, предложенный алгоритм, основанный как на собственных данных, так и на анализе данных научной литературы, отражает необходимость персонализированного подхода к лечению прогрессирования глиобластомы и предназначен для структурирования выбора лечебной тактики, выделения пациентов, которым может быть показана повторная лучевая терапия, определения ситуаций, в которых целесообразно повторное хирургическое вмешательство, а также клинических сценариев, при которых следует рассматривать системную или паллиативную терапию. Учёт функционального статуса, типа и объёма прогрессирования, локализации очага, выраженности неврологической симптоматики, резектабельности опухоли, потенциального хирургического риска

и интервала после предшествующей лучевой терапии повышает обоснованность выбора тактики повторного лечения и соответствует современным представлениям о лечении прогрессирования глиобластомы [30, 32, 84, 95, 170, 197].

Ограничения исследования

Несмотря на полученные результаты, настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при их интерпретации.

Прежде всего, исследование носит одноцентровый ретроспективно-проспективный нерандомизированный характер. Ретроспективная часть исследования связана с риском систематических ошибок отбора и неполнотой отдельных клинических данных, а отсутствие рандомизации при сравнении методов лечения не позволяет полностью исключить влияние селекционного смещения и потенциальных смешивающих факторов.

Важным ограничением является сравнительно небольшой объём выборки, особенно при анализе подгрупп («малые» и «крупные» объёмы, различные режимы фракционирования), что снижает статистическую мощность исследования и может ограничивать выявление независимых прогностических факторов в многофакторных моделях. Для прогностического анализа пациенты с дистантным и комбинированным типами прогрессирования были объединены в одну группу, поскольку в обоих случаях имелся дистантный компонент опухолевого роста, свидетельствующий о распространении заболевания за пределы локального очага прогрессии. Дополнительным основанием для объединения послужило небольшое число пациентов в каждой из этих подгрупп. При описательном анализе дистантный и комбинированный варианты прогрессирования рассматривались отдельно.

В исследовании не проводился детальный анализ суммарной дозовой нагрузки на критические структуры с учётом двух курсов лучевой терапии, что следует учитывать при интерпретации данных о безопасности повторного облучения.

Следует учитывать гетерогенность лечебных подходов. В исследовании

применялись различные режимы повторной лучевой терапии и варианты хирургического лечения, выбор которых определялся клиническими характеристиками пациента, объёмом и локализацией прогрессии. Поэтому выявленные различия в исходах могут быть связаны не только с самим методом лечения, но и с исходными различиями между группами. Несмотря на стратификацию по объёму прогрессии, полностью устранить влияние этих факторов в рамках ретроспективного анализа невозможно.

Отдельным ограничением является отсутствие морфологической верификации постлучевых изменений. Диагностика постлучевой токсичности основывалась на клинико-рентгенологических данных и дополнительных методах визуализации (ПЭТ-КТ, перфузионные методики), что соответствует современной клинической практике, однако не позволяет полностью исключить диагностические ошибки при дифференциации прогрессирования и лучевого некроза.

Оценка функционального и неврологического статуса также имеет определённые ограничения, связанные с использованием клинических шкал и субъективной интерпретацией неврологических симптомов. Кроме того, изменения функционального статуса могли быть обусловлены как воздействием лечения, так и прогрессированием заболевания, что затрудняет их однозначную интерпретацию.

Следует отметить возможное влияние последующих линий терапии (включая системное лечение, таргетную терапию и хирургические вмешательства) на показатели общей и беспрогрессивной выживаемости, что не всегда может быть полностью учтено в рамках анализа.

Несмотря на преобладание в исследуемой когорте опухолей IDH1 дикого типа (70,8%), влияние других молекулярно-генетических маркеров (MGMT, TERT, EGFR и др.), которые могут оказывать влияние на прогноз и чувствительность к лечению, подробно не анализировалось [13, 14, 18, 19].

Таким образом, полученные результаты следует интерпретировать с учётом указанных ограничений. Для подтверждения выявленных закономерностей

необходимы проспективные исследования с более крупными выборками, стандартизированными подходами к лечению и включением молекулярно-генетических факторов.

Сопоставление полученных результатов с опубликованными данными

Частота дистантного прогрессирования глиобластомы в литературе варьирует в пределах 10–30%, однако в когортах пациентов с более длительной выживаемостью данный показатель может достигать 30–40% [50, 195].

Более высокая частота дистантного прогрессирования у длительно живущих пациентов может быть обусловлена сочетанием более продолжительного локального контроля опухоли, увеличения периода наблюдения и биологических особенностей эволюции опухолевого процесса, что в совокупности повышает вероятность клинического выявления пространственно отдалённых очагов прогрессирования.

Исследования показывают, что при проведении лучевой терапии в стандартных и эскалированных дозах (60–80 Гр) до 80–90% прогрессий возникают в пределах зоны ранее подведённых высоких доз, при этом частота краевых прогрессий не превышает 5–10% [113, 126]. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство прогрессирований развивается в пределах ранее облучённой области и согласуются с представлениями о значимой роли радиорезистентности опухолевых клеток в формировании локального прогрессирования.

Экспериментальные исследования показали, что облучение способствует селекции радиорезистентных клеточных популяций, включая стволоподобные клетки глиобластомы [3, 34, 124]. В модели ортотопических ксенографтов после фракционированного облучения отмечались снижение клонального разнообразия и внутриопухолевой гетерогенности, а опухоли характеризовались меньшей инвазивностью и более чётко отграниченными границами по сравнению с необлучёнными опухолями [124]. Подобные изменения могут рассматриваться как один из возможных биологических факторов, способствующих преимущественно локальному характеру последующего прогрессирования.

В последние годы активно развиваются методы радиомики и машинного обучения для прогнозирования характера и локализации последующего прогрессирования глиобластомы [176]. Разработанные модели позволяют выделять пациентов с повышенным риском локального или дистантного прогрессирования, а также определять зоны наиболее вероятного последующего опухолевого роста. В опубликованных исследованиях дискриминационная способность таких моделей достигала значений AUC 0,86–0,97 в зависимости от решаемой задачи и используемого набора признаков [176]. Дальнейшее развитие данных подходов может способствовать индивидуализации наблюдения и планирования лучевой терапии.

Таким образом, преобладание локальных прогрессий (79,2% в настоящем исследовании) подтверждается и данными литературы. Доля дистантных прогрессий (20,8% в нашем исследовании) остаётся клинически значимой. Развитие методов радиомики и машинного обучения открывает дополнительные возможности для прогнозирования характера и пространственного распределения прогрессирования и в перспективе может способствовать персонализации лучевой терапии [176].

Современные данные подтверждают сопоставимые диапазоны беспрогрессивной выживаемости после повторного облучения. По данным метаанализа Kazmi и соавт., объединённые показатели 6- и 12-месячной беспрогрессивной выживаемости после повторного облучения составили 43% и 17% соответственно [96]. Полученные в настоящем исследовании значения 55,1% и 15% находятся в сопоставимом диапазоне. В более поздних сериях при использовании стереотаксических методик медиана БПВ составляет 6–10 месяцев [128, 163]. При гипофракционировании данный показатель достигает 7–9 месяцев [47, 61, 71, 128, 175, 223]. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты полностью укладываются в современные диапазоны.

В последние годы особое внимание уделяется дозозависимости эффекта повторного облучения [47, 95, 96, 173]. Показано, что кумулятивная эквивалентная доза (EQD2) является одним из ключевых факторов, определяющих как выживаемость пациентов, так и постлучевые осложнения [138, 173].

В систематическом обзоре Shanker и соавт., включившем 70 исследований и 3302 пациента, медиана EQD2 повторного курса составляла 48,1 Гр (20–110 Гр), а кумулятивная EQD2 — 108,1 Гр (80–167 Гр) [173]. При проведении многофакторного анализа всей группы повторно облученных пациентов более высокая кумулятивная доза (EQD2) ассоциировалась с увеличением общей выживаемости ($p = 0,0004$), тогда как увеличение объема PTV — с её снижением ($p < 0,0001$). При этом используемая доза существенно зависела от объема облучения: медиана PTV составляла 10,1 см³ при радиохирургии, 35 см³ при фракционированной стереотаксической лучевой терапии и 105,8 см³ при конвенционном фракционировании [173]. Это подчёркивает необходимость совместной оценки дозы и объема при интерпретации результатов повторного облучения.

Одним из возможных объяснений численно наибольшей медианы БПВ при классическом фракционировании может являться более высокая биологически эквивалентная доза повторного курса. При классическом фракционировании суммарная доза повторного облучения составляла 60 Гр, что с учётом предшествующего курса обеспечивало кумулятивную EQD2 порядка 120 Гр. При применении гипофракционированных режимов EQD2 повторного курса составляла около 36 Гр, а кумулятивная EQD2 — около 90–96 Гр в зависимости от дозы первичного облучения.

В исследовании Kim и соавт. дистантные очаги сохраняли в среднем около 25% мутаций первичной опухоли, тогда как при локальных прогрессиях данный показатель составлял около 70% [100]. Эти данные свидетельствуют о преимущественно линейном характере эволюции локальных очагов и более выраженной разветвлённой эволюции при дистантном прогрессировании.

Более низкий локальный контроль при исходно локальном типе прогрессирования также может быть связан с сохранением радиорезистентных опухолевых популяций в ранее облучённой области. Для глиобластомы показано существование радиорезистентных стволоподобных клеточных популяций, а также клональная эволюция опухоли под действием лучевой терапии [34, 94, 99, 124]. В экспериментальной модели после фракционированного облучения наблюдались снижение клонального разнообразия и внутриопухолевой гетерогенности, а сохранившиеся опухоли характеризовались изменённым паттерном роста [124].

Значение повторных локальных методов лечения при длительном течении глиобластомы отмечено и в отечественных исследованиях. Так, Горяйнов С.А. и соавт. показали, что у пациентов с общей выживаемостью более 3 лет повторная лучевая терапия применялась существенно чаще, чем у пациентов с общей выживаемостью менее 2 лет (52% против 0%) [10]. При этом с учётом ретроспективного характера исследования и различий в длительности наблюдения данные результаты следует рассматривать как ассоциацию, а не как доказательство самостоятельного влияния повторного облучения на общую выживаемость.

В статье Даценко П.В. и коллег от 2023 года показано влияние RER на общую выживаемость от момента верификации первичной опухоли: при отсутствии раннего прогрессирования медиана OS составила 33,41 месяца, а при его наличии — 16,03 месяца, $p < 0,0001$ [12]. Также это может отражать особенности селекции пациентов и наличие биологически более благоприятной и чувствительной к противоопухолевому лечению популяции, у которой повторные локальные методы позволяют достигать длительного контроля заболевания.

В однофакторном анализе статистически значимыми предикторами общей выживаемости явились индекс Карновского, суммарный объем очагов.

Аналогичные факторы неоднократно описаны в литературе как ключевые прогностические параметры при прогрессиях глиобластомы [52, 95, 120, 169]. В частности, высокий функциональный статус пациента ($ИК \geq 80$) рассматривается как один из наиболее устойчивых факторов благоприятного прогноза, что подтверждается и в других исследованиях [52, 95, 120, 169].

Однако в многофакторной модели статистическую значимость сохранили только индекс Карновского и тип прогрессирования. Это соответствует данным других исследований, где после учета взаимного влияния факторов именно функциональный статус и характер прогрессирования оказываются независимыми предикторами выживаемости [30, 52, 95, 96]. Потеря статистической значимости фактора объёма в многофакторной модели может свидетельствовать о том, что его прогностическое влияние частично учитывается другими включёнными в модель клиническими характеристиками, прежде всего функциональным статусом пациента и типом прогрессирования.

Итоги проведенного исследования

В настоящем исследовании проведён комплексный анализ результатов повторной лучевой терапии у пациентов с прогрессированием супратенториальной глиобластомы. Определены клинические и радиологические факторы, ассоциированные с исходами лечения, включая функциональный статус, объём и тип прогрессирования.

Повторная лучевая терапия позволила достичь показателей выживаемости и локального контроля, сопоставимых с литературными данными при приемлемом уровне токсичности. Независимыми прогностическими факторами общей выживаемости являлись индекс Карновского и тип прогрессирования, а тип прогрессирования также сохранял значение для локального контроля.

При сравнении с повторным хирургическим лечением более высокая беспрогрессивная выживаемость после повторного облучения отмечалась как при малых, так и при крупных объёмах опухоли, при отсутствии статистически значимых различий в общей выживаемости.

На основании полученных данных разработаны прогностическая модель и алгоритм выбора лечебной тактики, учитывающие функциональный статус, тип и объём прогрессирования и требующие дальнейшей внешней валидации. Таким образом, результаты исследования уточняют возможности повторной лучевой терапии и факторы, значимые для индивидуального выбора тактики лечения при прогрессировании глиобластомы. Алгоритм принятия решения при прогрессии глиобластомы, с включением литературных данных предоставлен на рисунке 56.

Дальнейшее развитие данной темы целесообразно рассматривать в контексте персонализации лечебной тактики на основании совокупности клинических, нейровизуализационных и дозиметрических характеристик. Наибольший интерес представляет разработка и валидация интегральных прогностических моделей, позволяющих стратифицировать пациентов по вероятности достижения локального контроля, продолжительности беспрогрессивной и общей выживаемости, а также риску постлучевых осложнений.

Перспективным направлением является индивидуализация режима фракционирования, объёма облучения и допустимой кумулятивной дозовой нагрузки с учётом локализации и объёма прогрессии, интервала после первичной лучевой терапии, функционального статуса пациента и данных МРТ и аминокислотной ПЭТ-КТ. Отдельного изучения требует оптимальная последовательность повторной лучевой и системной терапии, а также выделение клинико-биологических подгрупп пациентов, наиболее вероятно получающих преимущество от повторного локального лечения.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут рассматриваться как основа для дальнейшей разработки персонализированных подходов к выбору повторного лечения, однако требуют внешней валидации на более крупной независимой когорте пациентов, предпочтительно в рамках многоцентровых проспективных исследований.

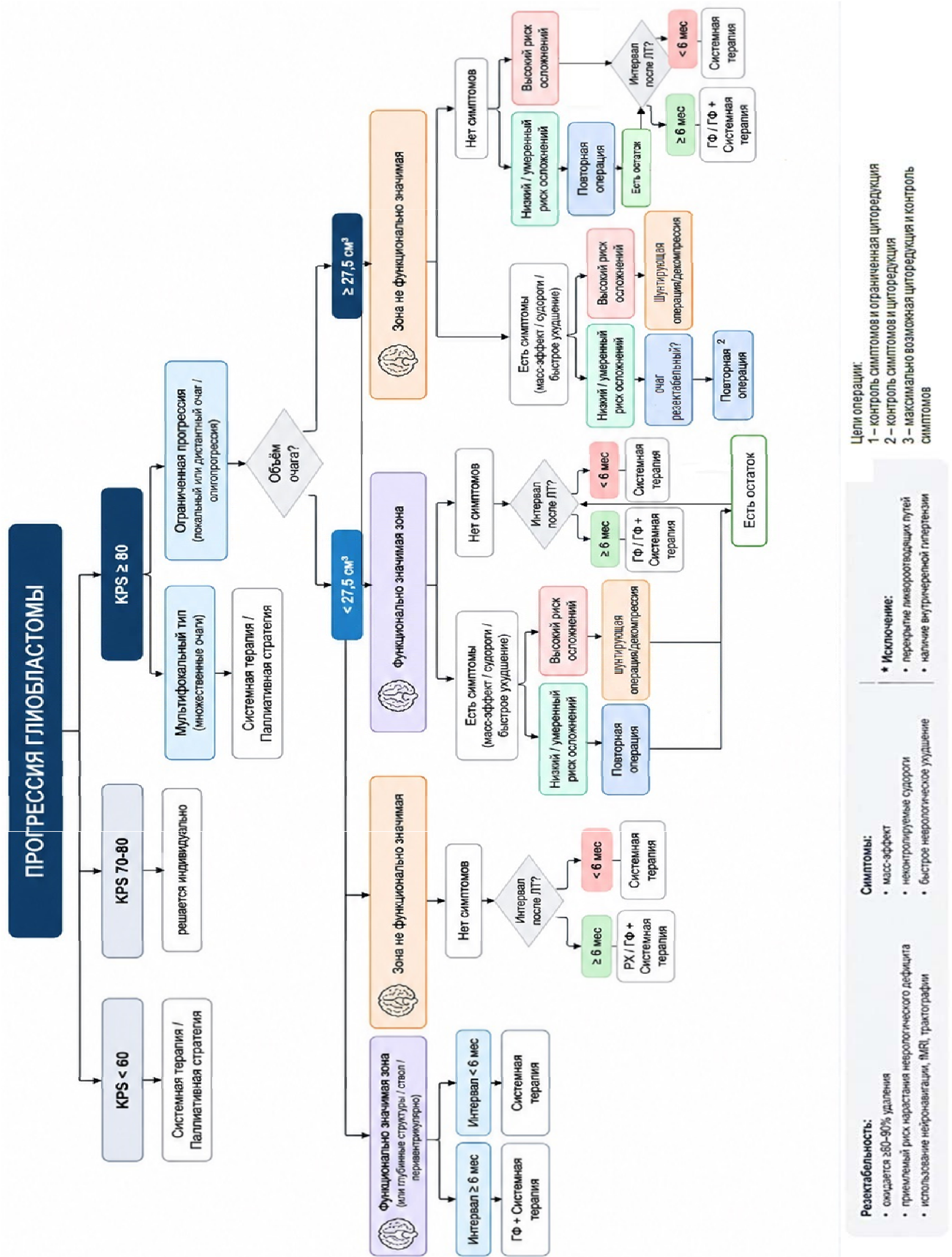


Рисунок 56 - Алгоритм принятия решения при прогрессии глиобластомы с включением литературных данных

ВЫВОДЫ

1. В исследуемой когорте при преобладании очагов локального прогрессирования глиобластом (68%), дистантные очаги выявлялись в 32% случаев. Медиана времени до первого прогрессирования составила 9,6 мес.

2. Повторное стереотаксическое лучевое лечение имеет приемлемый профиль эффективности и безопасности в качестве опции при лечении прогрессии глиобластом: медиана беспрогрессивной выживаемости составила 6,8 мес. (95% ДИ 5,7–8,4), медиана общей выживаемости от повторного лучевого лечения — 14,7 мес. (95% ДИ 12,9–19,7); показатели локального контроля через 6 и 12 месяцев составили 65,3% и 23,1% соответственно.

3. Факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости после повторного лучевого лечения являются ИК 60–70 баллов ($HR=3,5$; $p=0,0001$) и дистантный или комбинированный тип прогрессирования ($HR=2,2$; $p=0,0035$); Дистантный тип прогрессирования был независимо ассоциирован с более высоким локальным контролем по сравнению с локальной прогрессией;

4. При повторном хирургическом удалении объем $<27,5$ см³ был ассоциирован с более высокими показателями общей выживаемости ($p < 0,02$). Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 4,3 мес. (95% ДИ 3,1–5,5); медиана общей выживаемости от момента повторной операции — 10,8 мес. (95% ДИ 9–12,1).

5. После повторного лучевого лечения стабильный неврологический статус сохранялся у 83,8% пациентов. Симптоматическая постлучевая токсичность отмечена у 12,8% пациентов.

6. При повторном хирургическом лечении у пациентов с суммарным объемом прогрессирования $\geq 27,5$ см³ отмечена более высокая частота ранних неврологических ухудшений и послеоперационных осложнений по сравнению с пациентами с суммарным объемом прогрессии $<27,5$ см³, тогда как частота стойкого неврологического дефицита была сопоставимой в обеих группах.

7. Повторное лучевое лечение ассоциировалось с более продолжительной беспрогрессивной выживаемостью по сравнению с повторным хирургическим лечением; статистически значимых различий в общей выживаемости между методами не выявлено. Медиана общей выживаемости от момента верификации диагноза в группе повторной лучевой терапии в зависимости от объема составила до 34,6 месяцев.

8. На основании результатов работы разработан алгоритм выбора оптимальной тактики повторного локального лечения пациентов с прогрессированием глиобластомы с учетом функционального статуса, типа прогрессирования и объёма опухолевого поражения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повторная лучевая терапия наиболее обоснована у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом; наилучшие результаты отмечены при ИК ≥ 80 .

2. При ограниченной локальной и дистантной прогрессии целесообразно рассматривать повторное лучевое лечение. Дистантный тип прогрессирования ассоциировался с более благоприятным локальным контролем после повторного облучения, несмотря на менее благоприятный прогноз общей выживаемости; при дистантном и комбинированном прогрессировании тактика должна определяться с учётом распространённости процесса и возможности системной терапии.

3. При ограниченном объёме прогрессии ($< 18 \text{ см}^3$) целесообразно рассматривать радиохимию или гипофракционирование. В группе гипофракционирования объём очага $< 18 \text{ см}^3$ был независимо ассоциирован с более благоприятной общей выживаемостью.

4. При объёме прогрессии $\geq 18 \text{ см}^3$ выбор режима повторной лучевой терапии следует осуществлять индивидуально с учётом локализации очага, дозовой нагрузки на критические структуры и риска постлучевой токсичности; преимущество следует отдавать фракционированным режимам при невозможности безопасного проведения радиохимию или гипофракционирования.

5. У пациентов с выраженной общемозговой симптоматикой, масс-эффектом, ликвороблоком или фармакорезистентными эпилепсиями целесообразно рассматривать повторное хирургическое вмешательство как метод быстрой декомпрессии.

6. При сопоставимых показателях общей выживаемости выбор между повторной лучевой терапией и хирургическим лечением должен основываться на ожидаемых функциональных исходах и риске осложнений; при этом повторная лучевая терапия может рассматриваться как менее инвазивный метод с предсказуемым профилем токсичности.

7. При планировании повторной лучевой терапии необходимо учитывать объём очага, поскольку увеличение объёма ассоциировано с повышением риска постлучевой токсичности.

8. Пациенты после повторной лучевой терапии требуют динамического наблюдения с использованием МРТ и, при необходимости, ПЭТ-КТ с аминокислотными радиофармпрепаратами для дифференциальной диагностики прогрессии и постлучевых изменений.

9. Разработанный алгоритм выбора тактики лечения может использоваться как вспомогательный инструмент для индивидуализации лечебной тактики у пациентов с прогрессией глиобластомы; его дальнейшее применение требует внешней валидации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- BED – биологическая эффективная доза
- EQD2 – эквивалентная доза при фракционировании за 2 Гр
- CTV – clinical target volume – клинический объем мишени
- GTV – gross tumor volume – основной объем опухоли
- PTV – planning target volume – планируемый объем мишени
- ААТ – антиангиогенная терапия
- БПВ – беспрогрессивная выживаемость
- БЕВ – Бевацизумаб
- ВПП – выживаемость после прогрессирования
- ГБ – глиобластома
- ГФ – гипофракционирование
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ИК – индекс Карновского
- ИН – индекс накопления РФП
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛУЭ – линейный ускоритель электронов
- МРТ – магниторезонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РОД – разовая очаговая доза
- РФП – радиофармацевтический препарат
- РХ – радиохирurgia
- СОД – суммарная очаговая доза
- СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
- СТФ – классическое фракционирование
- У – умеренное гипофракционирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев О. А., Гайтан А. С., Салим Н. [и др.]. Повторная резекция и интраоперационная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга: исторический экскурс и современное состояние проблемы // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 5. – С. 101–108. – DOI: 10.17116/neiro201983051101.
2. Абсалямова О. В., Кобяков Г. Л., Рыжова М. В. [и др.]. Результаты применения современных режимов химиотерапии первой линии в комплексном лечении пациентов с глиобластомой // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 6. – С. 5–14. – DOI: 10.17116/neiro20168065-14.
3. Беляшова А. С., Галкин М. В., Антипина Н. А. [и др.]. Использование клеточных культур для оценки радиорезистентности глиобластом // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2022. – Т. 86, № 5. – С. 126–132. – DOI: 10.17116/neiro202286051126.
4. Беляшова А. С., Осинев И. К., Кобяков Г. Л. [и др.]. Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 452–461. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-452-461.
5. Герасимов В. А., Болдырева В. В., Даценко П. В. Гипофракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 6. – С. 116–124. – DOI: 10.17116/neiro2017816116-124.
6. Герасимов В. А., Плавник Р. Н., Даценко П. В. Алгоритм послеоперационной лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 24–31. – DOI: 10.17116/onkolog20187324.
7. Голанов А. В., Горлачев Г. Е., Антипина Н. А. [и др.]. Гипофракционированное облучение и радиохирургия на аппарате CyberKnife® в лечении нейрохирургической патологии // Медицинская физика. – 2013. – № 2 (58).

– С. 31–42.

8. Голанов А. В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1999. – 44 с.

9. Горяйнов С. А., Гольдберг М. Ф., Голанов А. В. [и др.]. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинικο-демографических факторов и мутации IDH1 (R132H) // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 3. – С. 5–16. – DOI: 10.17116/neiro20178135-16.

10. Горяйнов С. А., Маслова Н. Н., Юрьева Н. В. [и др.]. Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных // Нейрохирургия. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 12–26. – DOI: 10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26.

11. Даценко П. В., Болдырева В. В., Герасимов В. А. Факторы риска рецидива в границах CTV–PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 20–28. – DOI: 10.17116/onkolog20176420-28.

12. Даценко П. В., Кобылецкая Т. М., Чугуев А. С. [и др.]. Раннее прогрессирование до лучевой терапии при глиобластоме // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 3. – С. 40–46. – DOI: 10.17116/neiro20238703140.

13. Золотова С. В., Аношкин К. И., Абсалямова О. В. [и др.]. Прогностическое значение мутации гена TERT у взрослых пациентов с первичными глиобластомами. Предварительные результаты // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2022. – Т. 86, № 3. – С. 33–40. – DOI: 10.17116/neiro20228603133.

14. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., Золотарев Н. Ю. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

России, 2025. – 178 с.

15. Клинические рекомендации «Первичные опухоли центральной нервной системы» / Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. – 2025. – ID 585_2. – Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России.

16. Кобяков Г. Л., Абсалямова О. В., Поддубский А. А. [и др.]. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 3. – С. 88–96. – DOI: 10.17116/neiro201882388.

17. Кобякова Е. А., Усачев Д. Ю., Абсалямова О. В. [и др.]. Критерии оценки ответа на лечение в нейроонкологии (RANO): применение в клинических исследованиях и в рутинной практике // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 11. – С. 21–33. – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.11.21-33.

18. Коршунов А. Г., Голанов А. В., Сычева Р. В., Пронин И. Н. Прогностическое значение онкоассоциированных белков и апоптоза в глиобластомах больших полушарий головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 1999. – № 1. – С. 3–7.

19. Лобанова Н. В., Шишкина Л. В., Рыжова М. В. [и др.]. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 4. – С. 10–19. – DOI: 10.17116/patol201678410-19.

20. Медведева К. Е., Гулидов И. А., Лемаева А. А. [и др.]. Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 5. – OF-2427. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2427.

21. Осинов И. К., Костюченко В. В., Кобяков Г. Л. [и др.]. Радиохирургическое лечение рецидивов глиобластом // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 6. – С. 76–82. – DOI: 10.17116/neiro20218506176.

22. Смолин А. В., Бекашев А. Х., Кобяков Г. Л. [и др.]. Современные

возможности лечения рецидивов глиобластом // Фарматека. – 2015. – № 18. – С. 40–43.

23. Чугуев А. С., Кобылецкая Т. М., Беликова А. А. [и др.]. Локальное прогрессирование по результатам исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 473–480. – DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-473-480.

24. Abbasi A. W., Westerlaan H. E., Holtman G. A. [et al.]. Incidence of tumour progression and pseudoprogression in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis // Clinical Neuroradiology. – 2018. – Vol. 28, No. 3. – P. 401–411.

25. Adeberg S., König L., Bostel T. [et al.]. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2014. – Vol. 90, No. 4. – P. 886–893. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.027.

26. Albert N. L., Galldiks N., Ellingson B. M. [et al.]. PET-based response assessment criteria for diffuse gliomas (PET RANO 1.0): a report of the RANO group // The Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25, No. 1. – P. e29–e41. – DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00525-9.

27. Albert N. L., Weller M., Suchorska B. [et al.]. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas // Neuro-Oncology. – 2016. – Vol. 18, No. 9. – P. 1199–1208.

28. Alhalabi O. T., Mironov K., Nabiev K. [et al.]. Repeat resection for recurrent glioblastoma – does timing matter? // Journal of Neuro-Oncology. – 2026. – Vol. 177, No. 1. – Art. 14. – DOI: 10.1007/s11060-026-05477-8.

29. Alhalabi O. T., Dao Trong P., Kaes M. [et al.]. Repeat surgery of recurrent glioma for molecularly informed treatment in the age of precision oncology: A risk–benefit analysis // Journal of Neuro-Oncology. – 2024. – Vol. 167, No. 2. – P. 245–255.

30. Aman R., Desbassarie F., Lubis A. R., Ardiansyah I. R. Prognostic factors and survival of recurrent glioblastoma: a systematic review // Folia Medica. – 2025. – Vol. 67, No. 3. – Art. e142227.

31. Andor N., Harness J. V., Müller S. [et al.]. EXPANDS: expanding ploidy and allele frequency on nested subpopulations // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 30, No. 1. – P. 50–60.
32. Andratschke N., Heusel A., Albert N. L. [et al.]. ESTRO/EANO recommendation on reirradiation of glioblastoma // *Radiotherapy and Oncology*. – 2025. – Vol. 204. – Art. 110696.
33. Arevalo O. D., Soto C., Rabiei P. [et al.]. Assessment of Glioblastoma Response in the Era of Bevacizumab: Longstanding and Emergent Challenges in the Imaging Evaluation of Pseudoresponse // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 460.
34. Bao S., Wu Q., McLendon R. E. [et al.]. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 756–760.
35. Basaran A. E., Wellkisch A.-C., Güresir E. [et al.]. Extent of reoperation predicts survival in recurrent IDH-wildtype glioblastoma based on institutional data and individual patient data meta analysis // *Discover Oncology*. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – Art. 2099.
36. Batchelor T. T., Mulholland P., Neyns B. [et al.]. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, No. 26. – P. 3212–3218.
37. Bloch O., Crane C. A., Fuks Y. [et al.]. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial // *Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 16, No. 2. – P. 274–279.
38. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 11S–20S.
39. Bota D. A., Chung J., Dandekar M. [et al.]. Phase II study of ERC1671 plus bevacizumab versus bevacizumab plus placebo in recurrent glioblastoma: interim results and correlations with CD4+ T-lymphocyte counts // *CNS Oncology*. – 2018. – Vol. 7, No. 3. – Art. CNS22. – DOI: 10.2217/cns-2018-0009.

40. Brandes A. A., Tosoni A., Franceschi E. [et al.]. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, No. 8. – P. 1275–1279.
41. Brandsma D., Stalpers L., Taal W. [et al.]. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // *The Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9, No. 5. – P. 453–461.
42. Brennan C. W., Verhaak R. G. W., McKenna A. [et al.]. The somatic genomic landscape of glioblastoma // *Cell*. – 2013. – Vol. 155, No. 2. – P. 462–477.
43. Brown C. E., Hibbard J. C., Alizadeh D. [et al.]. Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30, No. 4. – P. 1001–1012.
44. Brown C. E., Alizadeh D., Starr R. [et al.]. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – P. 2561–2569.
45. Chan J. L., Lee S. W., Fraass B. A. [et al.]. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, No. 6. – P. 1635–1642. – DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1635.
46. Chang E. L., Akyurek S., Avalos T. [et al.]. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2007. – Vol. 68, No. 1. – P. 144–150.
47. Chen A. T. C., Serante A. R., Ayres A. S. [et al.]. Prospective Randomized Phase 2 Trial of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy of 25 Gy in 5 Fractions Compared With 35 Gy in 5 Fractions in the Reirradiation of Recurrent Glioblastoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2024. – Vol. 119, No. 4. – P. 1122–1132. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.013.
48. Chinot O. L., La Motte Rouge T. de, Moore N. [et al.]. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme // *Advances in Therapy*. – 2011. – Vol. 28, No. 4. – P. 334–340.

49. Chinot O. L., Wick W., Mason W. [et al.]. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370, No. 8. – P. 709–722.
50. Chiranth S., Fougner V., Christensen I. J. [et al.]. Identifying targetable alterations predictive of distant progression in glioblastoma patients undergoing standard therapy // *Neuro-Oncology Advances*. – 2025. – Vol. 7, No. 1. – Art. vdaf092. – DOI: 10.1093/noajnl/vdaf092.
51. Cloughesy T. F., Mochizuki A. Y., Orpilla J. R. [et al.]. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25, No. 3. – P. 477–486.
52. Combs S. E., Edler L., Rausch R. [et al.]. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma // *Acta Oncologica*. – 2013. – Vol. 52, No. 1. – P. 147–152. – DOI: 10.3109/0284186X.2012.692882.
53. Combs S. E., Thilmann C., Edler L. [et al.]. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, No. 34. – P. 8863–8869. – DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4157.
54. Curran W. J., Scott C. B., Horton J. [et al.]. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1993. – Vol. 85, No. 9. – P. 704–710.
55. Darwish H., Diab T., Kawtharani S. [et al.]. Impact of re-operation on progression-free survival in patients with recurrent GBM: Experience in a tertiary referral center // *PLOS ONE*. – 2025. – Vol. 20, No. 1. – Art. e0317937.
56. de Groot J. F., Lamborn K. R., Chang S. M. [et al.]. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, No. 19. – P. 2689–2695. – DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1636.
57. De Witt Hamer P. C., Robles S. G., Zwinderman A. H. [et al.]. Impact of

intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, No. 20. – P. 2559–2565.

58. Dejonckheere C. S., Zeyen T., Duffy C. [et al.]. Reirradiation of recurrent glioblastoma: results from a single-center retrospective cohort study // *Clinical and Translational Radiation Oncology*. – 2025. – Vol. 55. – Art. 101029.

59. Deng S. M., Zhang B., Wu Y. W. [et al.]. Detection of glioma recurrence by ¹¹C-methionine PET: a meta-analysis // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol. 39, No. 8. – P. 690–695.

60. Desjardins A., Gromeier M., Herndon J. E. 2nd [et al.]. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379, No. 2. – P. 150–161.

61. Dincoglan F., Beyzadeoglu M., Sager O. [et al.]. Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy // *Tumori*. – 2015. – Vol. 101, No. 2. – P. 179–184.

62. Drexler R., Khatri R., Schüller U. [et al.]. Temporal change of DNA methylation subclasses between matched newly diagnosed and recurrent glioblastoma // *Acta Neuropathologica*. – 2024. – Vol. 147, No. 1. – Art. 21

63. Dritschilo A., Bruckman J. E., Cassady J. R., Belli J. A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. I. Clinical experiences // *The British Journal of Radiology*. – 1981. – Vol. 54, No. 645. – P. 782–786.

64. Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping // *Neurosurgery*. – 2010. – Vol. 66, No. 3. – P. 523–528.

65. Dunet V., Rossier C., Buck A. [et al.]. Performance of ¹⁸F-FET versus ¹¹C-methionine PET for glioma imaging: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 53, No. 2. – P. 207–214.

66. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. [et al.]. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *European Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 45, No. 2. – P. 228–247.

67. Erlandsson K., Buvat I., Pretorius P. H. [et al.]. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology,

cardiology and oncology // *Physics in Medicine and Biology*. – 2012. – Vol. 57, No. 21. – P. R119–R159.

68. Eseonu C. I., Rincon-Torroella J., ReFaey K. [et al.]. Awake craniotomy против craniotomy under general anesthesia for perirolandic gliomas: evaluating perioperative complications and extent of resection // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 81, No. 3. – P. 481–489. – DOI: 10.1093/neuros/nyx023.

69. Fernández C., Ciérvide R., Díaz A. [et al.]. Radiotherapy in Glioblastoma Multiforme: Evolution, Limitations, and Molecularly Guided Future // *Biomedicines*. – 2025. – Vol. 13, No. 9. – Art. 2136. – DOI: 10.3390/biomedicines13092136.

70. Fogh S. E., Andrews D. W., Glass J. [et al.]. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 18. – P. 3048–3053. – DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6941.

71. Fokas E., Wacker U., Gross M. W. [et al.]. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2009. – Vol. 185. – P. 235–240.

72. Francis J. M., Zhang C. Z., Maire C. L. [et al.]. EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing // *Cancer Discovery*. – 2014. – Vol. 4, No. 8. – P. 956–971.

73. Galanis E., Dooley K. E., Anderson S. K. [et al.]. Carcinoembryonic antigen-expressing oncolytic measles virus derivative in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 493.

74. Galldiks N., Langen K. J., Pope W. B. From the clinician's point of view: what is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17, No. 11. – P. 1434–1444.

75. Galldiks N., Law I., Pope W. B. [et al.]. The use of amino acid PET and conventional MRI for monitoring of brain tumor therapy // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – Vol. 13. – P. 386–394.

76. Gebhardt B. J., Dobelbower M. C., Ennis W. H. [et al.]. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent

temozolomide // Radiation Oncology. – 2014. – Vol. 9. – Art. 130.

77. Gilbert M. R., Dignam J. J., Armstrong T. S. [et al.]. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370, No. 8. – P. 699–708.

78. Grosu A. L., Weber W. A., Franz M. [et al.]. Re-irradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2005. – Vol. 63, No. 2. – P. 511–519.

79. Grosu A. L., Weber W. A., Graf E. [et al.]. O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine-PET-guided versus contrast-enhanced T1-weighted MRI-guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma (GLIAA/NOA-10 ARO2013-01): a multicentre, open-label, randomised trial // The Lancet Oncology. – 2026. – Vol. 27, No. 2. – P. 169–180.

80. Hadjipanayis C. G., Widhalm G., Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? // Neurosurgery. – 2015. – Vol. 77, No. 5. – P. 663–673. – DOI: 10.1227/NEU.0000000000000929.

81. Hansen S. T. E., Jacobsen K. S., Kofoed M. S. [et al.]. Prognostic factors to predict postoperative survival in patients with recurrent glioblastoma // World Neurosurgery: X. – 2024. – Vol. 23. – Art. 100308. – DOI: 10.1016/j.wnsx.2024.100308.

82. He Q., Zhang L., Zhang B. [et al.]. Diagnostic accuracy of ¹³N-ammonia PET, ¹¹C-methionine PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – Art. 332. – DOI: 10.1186/s12885-019-5560-1.

83. Hervey-Jumper S. L., Berger M. S. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma // Journal of Neuro-Oncology. – 2016. – Vol. 130, No. 2. – P. 269–282. – DOI: 10.1007/s11060-016-2110-4.

84. Hervey-Jumper S. L., Berger M. S. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 75, No. 5. – P. 491–499. – DOI: 10.1227/NEU.0000000000000486.

85. Hervey-Jumper S. L., Li J., Lau D. [et al.]. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 123, No. 2. – P. 325–339.
86. Hochberg F. H., Pruitt A. A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma // *Neurology*. – 1980. – Vol. 30, No. 9. – P. 907–911.
87. Hofheinz F., Langner J., Petr J. [et al.]. An automatic method for accurate volume definition in PET imaging // *Physics in Medicine and Biology*. – 2012. – Vol. 57, No. 17. – P. 5629–5645.
88. Horns J., Webber M. M. Retreatment of brain tumors // *Radiology*. – 1967. – Vol. 88, No. 2. – P. 322–325.
89. Hu Y.-J., Chen D., Zhang L.-F., Chen J. Efficacy and Safety of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta-analysis // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 127. – P. 176–185. – DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.297.
90. Hunter C., Smith R., Cahill D. P. [et al.]. A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66, No. 8. – P. 3987–3991.
91. Hyman D. M., Puzanov I., Subbiah V. [et al.]. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations (VE-BASKET study) // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – P. 726–736.
92. Imber B. S., Kanungo I., Braunstein S. [et al.]. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 80, No. 1. – P. 129–139.
93. Iwamoto F. M., Tanguturi S. K., Nayak L. [et al.]. Re-Irradiation Plus Pembrolizumab: A Phase II Study for Patients with Recurrent Glioblastoma // *Clinical Cancer Research*. – 2025. – Vol. 31, No. 2. – P. 316–327. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1629.
94. Johnson B. E., Mazor T., Hong C. [et al.]. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma // *Science*. – 2014. – Vol. 343, No. 6167. – P. 189–193.

95. Kazda T., Hnidakova L., Minniti G. Reirradiation in recurrent glioblastoma // *Current Opinion in Oncology*. – 2025. – Vol. 37, No. 6. – P. 580–588. – DOI: 10.1097/CCO.0000000000001192.
96. Kazmi F., Soon Y. Y., Leong Y. H. [et al.]. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): A systematic review and meta-analysis // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 142, No. 1. – P. 79–90. – DOI: 10.1007/s11060-018-03064-0.
97. Karschnia P., Dono A., Young J. S. [et al.]. Prognostic evaluation of re-resection for recurrent glioblastoma using the novel RANO classification for extent of resection: a report of the RANO resect group // *Neuro-Oncology*. – 2023. – Vol. 25, No. 9. – P. 1672–1685.
98. Kaley T., Touat M., Subbiah V. [et al.]. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: results from the VE-BASKET study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, No. 35. – P. 3477–3484.
99. Kim H., Zheng S., Amini S. S. [et al.]. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution // *Genome Research*. – 2015. – Vol. 25, No. 3. – P. 316–327.
100. Kim J., Lee I. H., Cho H. J. [et al.]. Spatiotemporal evolution of the primary glioblastoma genome // *Cancer Cell*. – 2015. – Vol. 28, No. 3. – P. 318–328.
101. Kim M. M., 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 // *Journal of Neuro-Oncology*. 2019;143(2):313–319
102. Kong D.-S., Lee J.-I., Park K. [et al.]. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, No. 9. – P. 2046–2051.
103. Korshunov A., Casalini B., Chavez L. [et al.]. Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2019. – Vol. 45, No. 2. – P. 108–118.
104. Kreisl T. N., Kim L., Moore K. [et al.]. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, No. 5. – P. 740–745.

105. Kruser T. J., Bosch W. R., Badiyan S. N. [et al.]. NRG Brain Tumor Specialists Consensus Guidelines for Glioblastoma Contouring // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 143, No. 1. – P. 157–166.

106. Kubben P. L., ter Meulen K. J., Schijns O. E. [et al.]. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12, No. 11. – P. 1062–1070. – DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70130-9.

107. Kucharczyk M. J., Parpia S., Whitton A., Greenspoon J. N. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma // *Neuro-Oncology Practice*. – 2017. – Vol. 4, No. 2. – P. 120–134.

108. Kusumawidjaja G., Gan P. Z. H., Ong W. S. [et al.]. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy and irradiation of subventricular zones in relation to tumor control outcomes of patients with glioblastoma multiforme // *OncoTargets and Therapy*. – 2016. – Vol. 9. – P. 1115–1122. – DOI: 10.2147/OTT.S96509.

109. Law I., Albert N. L., Arbizu J. [et al.]. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMIMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F] FDG: version 1.0 // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2019. – Vol. 46. – P. 540–557. – DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9.

110. Lassman A. B., Sepúlveda-Sánchez J. M., Cloughesy T. F. [et al.]. Infigratinib in Patients with Recurrent Gliomas and FGFR Alterations: A Multicenter Phase II Study // *Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 28, No. 11. – P. 2270–2277.

111. Lee E. Q., Reardon D. A., Schiff D. [et al.]. Phase II study of panobinostat plus bevacizumab in recurrent glioblastoma // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 121, No. 3. – P. 597–604.

112. Levin V. A., Crafts D. C., Norman D. M. [et al.]. Criteria for evaluating patients undergoing chemotherapy for malignant brain tumors // *Journal of Neurosurgery*. – 1977. – Vol. 47, No. 3. – P. 329–335.

113. Liang B. C., Thornton A. F. Patterns of failure in malignant gliomas following high-dose radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. – 1997. – Vol. 43, No.

2. – P. 119–126.

114. Lim M., Xia Y., Bettgowda C. [et al.]. Current state of immunotherapy for glioblastoma // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 15, No. 7. – P. 422–442. – DOI: 10.1038/s41571-018-0003-5.

115. Lombardi G., De Salvo G. L., Brandes A. A. [et al.]. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20, No. 1. – P. 110–119.

116. Louis D. N., Perry A., Wesseling P. [et al.]. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, No. 8. – P. 1231–1251. – DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

117. Lovo E. E., Moreira A., Barahona K. C. [et al.]. Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Multi-Institutional Experience // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, No. 10. – Art. e18480.

118. Ma S., Rudra S., Campian J. L. [et al.]. Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma // *Neuro-Oncology Advances*. – 2020. – Vol. 2, No. 1. – Art. vdaa126.

119. Macdonald D. R., Cascino T. L., Schold S. C., Cairncross J. G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma // *Journal of Clinical Oncology*. – 1990. – Vol. 8, No. 7. – P. 1277–1280.

120. Mansoorian S., Schmidt M., Weissmann T. [et al.]. Reirradiation for recurrent glioblastoma: the significance of the residual tumor volume // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2025. – Vol. 174, No. 1. – P. 243–252. – DOI: 10.1007/s11060-025-05042-9.

121. Margulies A., Sahki N., Rech F. [et al.]. Pattern of recurrence after fractionated stereotactic reirradiation in adult glioblastoma // *Radiation Oncology*. – 2025. – Vol. 20. – Art. 28.

122. Martinez R., Rohde V., Schackert G. Different molecular patterns in glioblastoma multiforme subtypes upon recurrence // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2010.

– Vol. 96, No. 3. – P. 321–329.

123. Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2008. – Vol. 70, No. 5. – P. 1350–1360.

124. McAbee J. H., Rath B. H., Valdez K. [et al.]. Radiation drives the evolution of orthotopic xenografts initiated from glioblastoma stem-like cells // Cancer Research. – 2019. – Vol. 79, No. 23. – P. 6032–6043.

125. Melguizo-Gavilanes I., Bruner J. M., Guha-Thakurta N. [et al.]. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? // Journal of Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 123, No. 1. – P. 141–150.

126. Minniti G., Amelio D., Amichetti M. [et al.]. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide // Radiotherapy and Oncology. – 2010. – Vol. 97, No. 3. – P. 377–381. – DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.

127. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. [et al.]. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis // Radiation Oncology. – 2011. – Vol. 6. – Art. 48.

128. Minniti G., Scaringi C., De Sanctis V, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. J Neurooncol. – 2013; – Vol. 111(2), – P.187-194.

129. Morris S. A. L., Zhu P., Rao M. [et al.]. Gamma Knife stereotactic radiosurgery in combination with bevacizumab for recurrent glioblastoma // World Neurosurgery. – 2019. – Vol. 127. – P. e523–e533.

130. Mrugala M. M., Engelhard H. H., Dinh Tran D. [et al.]. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe) // Seminars in Oncology. – 2014. – Vol. 41, Suppl. 6. – P. S4–S13.

131. Mut M., Zengin H. Y., Azizova A. [et al.]. Repeat Resection for Recurrent Glioblastoma in the WHO 2021 Era: A Longitudinal Matched Case-Control Study // Brain Sciences. – 2025. – Vol. 15, No. 5. – Art. 463. – DOI: 10.3390/brainsci15050463.

132. Nassiri F., Patil V., Yefet L. S. [et al.]. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29. – P. 1370–1378.
133. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central Nervous System Cancers. Version 2.2023 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.nccn.org>.
134. Nayak L., Standifer N., Dietrich J. et al. Circulating Immune Cell and Outcome Analysis from the Phase II Study of PD-L1 Blockade with Durvalumab for Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma // *Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 28, No. 12. – P. 2567–2578.
135. Niyazi M., Andratschke N., Bendszus M. [et al.]. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma // *Radiotherapy and Oncology*. – 2023. – Vol. 184. – Art. 109663. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109663.
136. Niyazi M., Ganswindt U., Schwarz S. B. [et al.]. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 82, No. 1. – P. 67–76.
137. Niyazi M., Geisler J., Siefert A. [et al.]. FET-PET for malignant glioma treatment planning // *Radiotherapy and Oncology*. – 2011. – Vol. 99, No. 1. – P. 44–48.
138. Niyazi M., Karin I., Söhn M. [et al.]. Analysis of equivalent uniform dose (EUD) and conventional radiation treatment parameters after primary and re-irradiation of malignant glioma // *Radiation Oncology*. – 2013. – Vol. 8. – Art. 287. – DOI: 10.1186/1748-717X-8-287.
139. Okada M., Miyake K., Tamiya T. Glioblastoma Treatment in the Elderly // *Neurologia Medico-Chirurgica*. – 2017. – Vol. 57, No. 12. – P. 667–676. – DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0009.
140. O'Rourke D. M., Nasrallah M. P., Desai A. [et al.]. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma // *Science Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 9, No. 399. – Art. eaaa0984.
141. Ostrom Q. T., 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. – Vol. 23, No. 12, Suppl. 2. – P. iii1–iii105. – DOI: 10.1093/neuonc/noab200.

142. Ouyang Z. Q., Zheng G. R., Duan X. R. [et al.]. Diagnostic accuracy of glioma pseudoprogression identification with positron emission tomography imaging: a systematic review and meta-analysis // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2023. – Vol. 13, No. 8. – P. 4943–4959.

143. Pant V., Xiong S., Jackson J. G. [et al.]. The p53-Mdm2 feedback loop protects against DNA damage by inhibiting p53 activity but is dispensable for p53 stability, development, and longevity // *Genes & Development*. – 2013. – Vol. 27, No. 17. – P. 1857–1867.

144. Park J. K., Hodges T., Arko L. [et al.]. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 24. – P. 3838–3843.

145. Pauleit D., Floeth F., Hamacher K. [et al.]. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves diagnostic assessment of cerebral gliomas // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2005. – Vol. 46, No. 6. – P. 987–993.

146. Paulsson A. K., McMullen K. P., Peiffer A. M. [et al.]. Limited margins using modern radiotherapy techniques does not increase marginal failure rate of glioblastoma // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 37, No. 2. – P. 177–181.

147. Pepper N. B., Prange N. G., Troschel F. M. [et al.]. Efficacy and Low Toxicity of Normo-Fractionated Re-Irradiation with Combined Chemotherapy for Recurrent Glioblastoma—An Analysis of Treatment Response and Failure // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, No. 21. – Art. 3652. – DOI: 10.3390/cancers16213652.

148. Perry J. R., Bélanger K., Mason W. P. [et al.]. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 12. – P. 2051–2057.

149. Pineda E., Domènech M., Hernández A. [et al.]. Recurrent glioblastoma: ongoing clinical challenges and future prospects // *OncoTargets and Therapy*. – 2023. – Vol. 16. – P. 71–86. – DOI: 10.2147/OTT.S366371.

150. Pinzi V., Kotecha R., Sahgal A. [et al.]. International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines for radiosurgery in recurrent high-grade glioma // *Neuro-Oncology*. – 2026. – Vol. 28, No. 2. – P. 353–370. – DOI: 10.1093/neuonc/noaf247.
151. Piroth M. D., Holy R., Pinkawa M. [et al.]. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. – 2011. – Vol. 99, No. 2. – P. 218–224. – DOI: 10.1016/j.radonc.2011.03.006.
152. Pöpperl G., Kreth F. W., Herms J. [et al.]. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2006. – Vol. 47, No. 3. – P. 393–403.
153. Prada F., Del Bene M., Mattei L. [et al.]. Fusion imaging for intra-operative ultrasound-based navigation in neurosurgery // *Journal of Ultrasound*. – 2014. – Vol. 17, No. 3. – P. 243–251.
154. Price M., Pittman Ballard C.A., Benedetti J.R., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2018–2022 // *Neuro-Oncology*. – 2025. – Vol. 27, Suppl. 4. P. iv1–iv66.
155. Puranik A. D., Dev I. D., Rangarajan V. [et al.]. FET PET to differentiate between post-treatment changes and recurrence in high-grade gliomas: a single center multidisciplinary clinic-controlled study // *Neuroradiology*. – 2025. – Vol. 67, No. 2. – P. 363–369. – DOI: 10.1007/s00234-024-03495-9.
156. Reardon D.A., Desjardins A., Vredenburgh J.J. et al. Rindopepimut with Bevacizumab for Patients with Relapsed EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ReACT): Results of a Double-Blind Randomized Phase II Trial // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26, No. 7. – P. 1586–1594.
157. Reardon D. A., Brandes A. A., Omuro A. [et al.]. Effect of Nivolumab против Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6, No. 7. – P. 1003–1010.

158. Reardon D. A., Kim T. M., Frenel J. S. [et al.]. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1-positive recurrent glioblastoma: Results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127, No. 10. – P. 1620–1629. – DOI: 10.1002/cncr.33378.

159. Reardon D. A., Herndon J. E. 2nd, Peters K. B. [et al.]. Bevacizumab continuation beyond initial bevacizumab progression among recurrent glioblastoma patients // *British Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 107, No. 9. – P. 1481–1487. – DOI: 10.1038/bjc.2012.415.

160. Reinders A. N., Koshy M., Korpics M. The patterns of failure and prognostic impact of tumor location in patients undergoing reirradiation for glioblastoma // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 9. – Art. e68820. – DOI: 10.7759/cureus.68820.

161. Reiss S. N., Yerram P., Modelevsky L., Grommes C. Retrospective review of safety and efficacy of programmed cell death-1 inhibitors in refractory high grade gliomas // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2017. – Vol. 5, No. 1. – Art. 99. – DOI: 10.1186/s40425-017-0302-x.

162. Rha S. Y., Castanon E., Gill S. [et al.]. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated select solid tumors: Results from the phase 2 LEAP-005 study recurrent glioblastoma cohort // *Cancer*. – 2025. – Vol. 131, No. 16. – Art. e70015.

163. Rogers S., Gross M., Ermis E. [et al.]. Re-irradiation for recurrent glioblastoma: a pattern of care analysis // *BMC Neurology*. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – Art. 462. – DOI: 10.1186/s12883-024-03954-z.

164. Ruben J. D., Dally M., Bailey M. [et al.]. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2006. – Vol. 65, No. 2. – P. 499–508. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.

165. Russell S. J., Peng K. W., Bell J. C. Oncolytic virotherapy // *Nature Biotechnology*. – 2012. – Vol. 30, No. 7. – P. 658–670.

166. Sampson J. H., Singh Achrol A., Aghi M. K. [et al.]. Targeting the IL4 receptor with MDNA55 in patients with recurrent glioblastoma: Results of a phase IIb trial // *Neuro-Oncology*. – 2023. – Vol. 25, No. 6. – P. 1085–1097. – DOI:

10.1093/neuonc/noac285.

167. Sampson J. H., Heimberger A. B., Archer G. E. [et al.]. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 31. – P. 4722–4729.

168. Schijns V. E., Pretto C., Devillers L. [et al.]. First clinical results of a personalized immunotherapeutic vaccine against recurrent, incompletely resected, treatment-resistant glioblastoma multiforme (GBM) tumors, based on combined allo- and auto-immune tumor reactivity // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, No. 23. – P. 2690–2696.

169. Scoccianti S., Francolini G., Carta G. A. [et al.]. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: a comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2018. – Vol. 126. – P. 80–91.

170. Scoccianti S., Perna M., Olmetto E. [et al.]. Local treatment for relapsing glioblastoma: A decision-making tree for choosing between reirradiation and second surgery // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2021. – Vol. 157. – Art. 103184.

171. Scoccianti S., Magrini S. M., Ricardi U. [et al.]. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (italian Association of Radiation Oncology) // *Neurosurgery*. – 2010. – Vol. 67, No. 2. – P. 446–458. – DOI: 10.1227/01.NEU.0000371990.86656.E8.

172. Senft C., Bink A., Franz K. [et al.]. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomized, controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12, No. 11. – P. 997–1003.

173. Shanker M., Chua B., Bettington C., Foote M. C., Pinkham M. B. Re-irradiation for recurrent high-grade gliomas: a systematic review and analysis of treatment technique with respect to survival and risk of radionecrosis // *Neuro-Oncology Practice*. – 2019. – Vol. 6, No. 2. – P. 144–155.

174. Shaw E., Scott C., Souhami L. [et al.]. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report

of RTOG protocol 90-05 // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2000. – Vol. 47, No. 2. – P. 291–298.

175. Shields L. B., O'Dell P., Daniels M. W. [et al.]. Impact of Reirradiation Utilizing Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Glioblastoma // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No. 1. – Art. e53001.

176. Shim K. Y., Chung S. W., Jeong J. H. [et al.]. Radiomics-based neural network predicts recurrence patterns in glioblastoma using dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – Art. 9974.

177. Snuderl M., Fazlollahi L., Le L. P. [et al.]. Mosaic amplification of multiple receptor tyrosine kinase genes in glioblastoma // Cancer Cell. – 2011. – Vol. 20, No. 6. – P. 810–817.

178. Soret M., Bacharach S. L., Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging // Journal of Nuclear Medicine. – 2007. – Vol. 48, No. 6. – P. 932–945.

179. Sottoriva A., Spiteri I., Piccirillo S. G. M. [et al.]. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2013. – Vol. 110, No. 10. – P. 4009–4014.

180. Stark A. M., Doukas A., Hugo H. H., Mehdorn H. M. The expression of mismatch repair proteins MLH1, MSH2 and MSH6 correlates with the Ki67 proliferation index and survival in patients with recurrent glioblastoma // Neurological Research. – 2010. – Vol. 32, No. 8. – P. 816–820.

181. Stark A. M., Witzel P., Strege R. J. [et al.]. p53, mdm2, EGFR, and msh2 expression in paired initial and recurrent glioblastoma multiforme // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2003. – Vol. 74, No. 6. – P. 779–783.

182. Straube C., Elpula G., Gempt J. [et al.]. Re-irradiation after gross total resection of recurrent glioblastoma: Spatial pattern of recurrence and a review of the literature as a basis for target volume definition // Strahlentherapie und Onkologie. – 2017. – Vol. 193, No. 11. – P. 897–909.

183. Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P. [et al.]. 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

// The Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 10, No. 5. – P. 459–466.

184. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J. [et al.]. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, No. 10. – P. 987–996.

185. Stupp R., Taillibert S., Kanner A. A. [et al.]. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial // JAMA. – 2015. – Vol. 314, No. 23. – P. 2535–2543.

186. 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-Oncology. – 2016. – Vol. 18, No. 4. – P. 549–556. – DOI: 10.1093/neuonc/nov326.

187. Taal W., Brandsma D., de Bruin H. G. [et al.]. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide // Cancer. – 2008. – Vol. 113, No. 2. – P. 405–410. – DOI: 10.1002/cncr.23562.

188. Taal W., Oosterkamp H. M., Walenkamp A. M. E. [et al.]. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, No. 9. – P. 943–953. – DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6.

189. Taylor C., Ekert J. O., Sefcikova V. [et al.]. Discriminators of pseudoprogression and true progression in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Art. 13258. – DOI: 10.1038/s41598-022-16726-x.

190. Taylor J. W., Parikh M., Phillips J. J. [et al.]. Phase II study of palbociclib in recurrent RB1-positive glioblastoma // Journal of Neuro-Oncology. – 2018. – Vol. 140, No. 2. – P. 477–483.

191. Thust S. C., Heiland S., Falini A. [et al.]. Glioma imaging in Europe: a survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice // European Radiology. – 2018. – Vol. 28, No. 8. – P. 3306–3317.

192. Todo T., Ito H., Ino Y. [et al.]. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, No. 8. – P. 1630–1639. – DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x.
193. Tokuuye K., Akine Y., Sumi M. [et al.]. Reirradiation of brain and skull base tumors with fractionated stereotactic radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. – 1998. – Vol. 49, No. 1. – P. 49–53.
194. Tsien C., Pugh S., Dicker A. P. [et al.]. NRG Oncology/RTOG 1205: a randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and re-irradiation versus bevacizumab alone in recurrent glioblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, No. 6. – P. 1285–1295.
195. Tsuchiya K., Kawauchi D., Ohno M. [et al.]. Risk Factors of Distant Recurrence and Dissemination of IDH Wild-Type Glioblastoma: A Single-Center Study and Meta-Analysis // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, No. 16. – Art. 2873. – DOI: 10.3390/cancers16162873.
196. van den Bent M. J., Brandes A. A., Rampling R. [et al.]. Randomized Phase II Trial of Erlotinib Versus Temozolomide or Carmustine in Recurrent Glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group Study 26034 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, No. 8. – P. 1268–1274.
197. Vaz-Salgado M. A., Villamayor M., Albarrán V. [et al.]. Recurrent glioblastoma: a review of the treatment options // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, No. 17. – Art. 4279. – DOI: 10.3390/cancers15174279.
198. Verger A., Arbizu J., Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2018. – Vol. 62, No. 3. – P. 254–266.
199. Wallner K. E., Galicich J. H., Krol G. [et al.]. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1989. – Vol. 16, No. 6. – P. 1405–1409.
200. Wang X., Hu X., Xie P. [et al.]. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography in detection of tumor recurrence in posttreatment of glioma: A diagnostic meta-analysis // *Asia-Pacific Journal of Clinical*

Oncology. – 2015. – Vol. 11, No. 2. – P. 97–105.

201. Waqar M., Roncaroli F., Lehrer E. J. [et al.]. Rapid early progression (REP) of glioblastoma is an independent negative prognostic factor: Results from a systematic review and meta-analysis // *Neuro-Oncology Advances*. – 2022. – Vol. 4, No. 1. – Art. vdac075. – DOI: 10.1093/noajnl/vdac075.

202. Weller M., van den Bent M., Preusser M. [et al.]. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 18, No. 3. – P. 170–186. – DOI: 10.1038/s41571-020-00447-z.

203. Weller M., van den Bent M., Tonn J. C. [et al.]. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 18, No. 6. – P. e315–e329.

204. Wen P. Y., Berry D. A., Buxton M. B. [et al.]. Evaluation of Regorafenib in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: GBM AGILE Phase II/III Bayesian Randomized Platform Trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44, No. 18. – P. 1676–1686.

205. Wen P. Y., Chang S. M., Van den Bent M. J. [et al.]. Response assessment in neuro-oncology clinical trials // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, No. 21. – P. 2439–2449.

206. Wen P. Y., Drappatz J., de Groot J. [et al.]. Phase II study of cabozantinib in patients with progressive glioblastoma: subset analysis of patients naive to antiangiogenic therapy // *Neuro-Oncology*. – 2018. – Vol. 20, No. 2. – P. 249–258.

207. Wen P. Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, No. 5. – P. 492–507.

208. Wen P. Y., Macdonald D. R., Reardon D. A. [et al.]. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 11. – P. 1963–1972.

209. Wen P. Y., Packer R. J. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, No.

8. – P. 1215–1217.

210. Wen P. Y., Touat M., Alexander B. M. [et al.]. Buparlisib in Patients with Recurrent Glioblastoma Harboring Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Activation: An Open-Label, Multicenter, Multi-Arm, Phase II Trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, No. 9. – P. 741–750.

211. Wen P. Y., Stein A., van den Bent M. [et al.]. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial // *The Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 53–64.

212. Wen P. Y., van den Bent M., Youssef G. [et al.]. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, No. 33. – P. 5187–5199.

213. Wen P. Y., Weller M., Lee E. Q. [et al.]. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions // *Neuro-Oncology*. – 2020. – Vol. 22, No. 8. – P. 1073–1113. – DOI: 10.1093/neuonc/noaa106.

214. Wick W., Chinot O. L., Bendszus M. [et al.]. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, No. 10. – P. 1434–1441.

215. Wick W., Gorlia T., Bendszus M. [et al.]. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, No. 20. – P. 1954–1963.

216. Wick W., Puduvalli V. K., Chamberlain M. C. [et al.]. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 7. – P. 1168–1174.

217. Yip S., Miao J., Cahill D. P. [et al.]. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15, No. 14. – P. 4622–4629.

218. Zaidi H., Montandon M.-L., Meikle S. R. Strategies for attenuation

compensation in neurological PET studies // *NeuroImage*. – 2007. – Vol. 34, No. 2. – P. 518–541.

219. Zhang J. F., Okai B., Iovoli A. [et al.]. Bevacizumab and gamma knife radiosurgery for first-recurrence glioblastoma // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2024. – Vol. 166, No. 1. – P. 89–98.

220. Zhao Y.-H., Wang Z.-F., Pan Z.-Y. [et al.]. A Meta-Analysis of Survival Outcomes Following Reoperation in Recurrent Glioblastoma: Time to Consider the Timing of Reoperation // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 286. – DOI: 10.3389/fneur.2019.00286.

221. 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 // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 10. – Art. 615368

222. Zhou C., Kou Y., Zhou W. [et al.]. Diagnostic Value of PET Tracers in Differentiating Glioma Tumor Recurrence from Treatment-Related Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *American Journal of Neuroradiology*. – 2025. – Vol. 46, No. 4. – P. 758–765.

223. Yazici G., Cengiz M., Ozyigit G. [et al.]. Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 120, No. 1. – P. 117–123.

Результаты повторного хирургического лечения при прогрессии глиобластомы (по данным литературы)

Автор, год	Дизайн	N	Выживаемость	БПВ / ВПП	HR (95% ДИ)	p	Основной вывод
Mut M. и соавт., 2025 [131]	Ретроспективное исследование случай-контроль	60 (30 повторная резекция / 30 одна операция)	Медиана ОВ: 23,9 против 9,2 мес.	н/д	н/д	<0,001	Повторная резекция ассоциирована с большей ОВ; при отсутствии остаточной контрастирующей опухоли выживаемость после повторной резекции составила 19,3 против 10,1 мес. при наличии остаточной опухоли
Karschia P. и соавт., 2023 [97]	Многоцентровое ретроспективное исследование RANO resect	681 (310 повторно оперированы)	После прогрессии: 11 против 7 мес. при повторной резекции и нехирургическом лечении; максимальная резекция CE-компонента (RANO 1–2) против субмаксимальной (RANO 3)— 12 против 9 мес.	н/д	Для повторной резекции в многофакторной модели: HR 0,65 (0,5–0,8)	0,001; для максимальной против субмаксимальной резекции 0,003	Объём остаточной контрастирующей опухоли имеет самостоятельное прогностическое значение; результаты легли в основу классификации RANO resect
Suchorska B. и соавт., 2016 [186]	Проспективная когорта в рамках исследования DIRECTOR	105; послеоперационная MPT после повторной операции доступна у 59	Выживаемость после первой прогрессии: 12,9 мес. при полном удалении CE-компонента против 6,5 мес. при наличии остатка	н/д	н/д	<0,001	Преимущество повторной операции связано прежде всего с достижением полного удаления контрастирующего компонента

Darwish H. и соавт., 2025 [55]	Ретроспективное исследование	125	ОВ от первичного диагноза: 21 против 11 мес.	БПВ: 15,9 против 6,7 мес.; PPS: 5,9 против 5,1 мес.	н/д	ОВ и БПВ: <0,001; ВПП: 0,065	У повторно оперированных пациентов отмечались более длительные ОВ и БПВ, однако различия в выживаемости непосредственно после прогрессирования не достигли статистической значимости
Zhao Y.H. и соавт., 2019 [220]	Систематический обзор и метаанализ	21 исследование, 8630 пациентов	Абсолютные медианы не объединялись	Оценивалась ВПП	При анализе операции как фиксированной ковариаты: ОВ HR 0,66 (0,61–0,71); ВПП HR 0,70 (0,57–0,88), при независимом анализе: ОВ HR 2,19 (95% ДИ 1,47–3,27), ВПП HR 0,95 (95% ДИ 0,82–1,10)	ОВ <0,001; ВПП <0,01; при анализе ВПП p=0,51	Метаанализ демонстрирует связь повторной операции с лучшей выживаемостью, но показывает существенное влияние времени и селекционного смещения

Приложение Б

Современные лекарственные и экспериментальные противоопухолевые подходы при прогрессии глиобластомы

Препарат (подход)	Мишень / механизм действия	Линия терапии	Ключевое исследование (год)	Основные результаты эффективности
Regorafenib	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, FGFR, RAF)	1-я прогрессия	REGOMA (2019) [115]	мОВ 7,4 мес (против 5,6 мес)
Cabozantinib	VEGFR2, MET	1–3 прогрессия	Фаза II (2018) [206]	мОВ составила 7,7 и 10,4 мес для доз 140 и 100 мг соответственно
Lenvatinib + Pembrolizumab	TKI + PD-1	≥2-я линия / ранее леченная	LEAP-005 Фаза II (2025) [162]	ЧОО 20%, мБРВ 3 мес, мОВ 8,6 мес
Buparlisib	PI3K	1–2 прогрессия	Фаза II (2019) [210]	мБПВ 1,7 мес
Palbociclib	CDK4/6	1–3 прогрессия	Фаза II (2018) [190]	мОВ ~3,5 мес
Enzastaurin	PKC/PI3K-AKT	1–2-я прогрессия	Фаза III (2010) [216]	мБПВ 1,5 мес; мОВ 6,6 мес
Infgratinib	FGFR1–3 прогрессии FGFR-altered gliomas	≥2 линии	Фаза II (2022) [110] *	мБПВ 1,7 мес; БПВ6 16%; ЧОО 3,8%
Cediranib	VEGFR	1-я прогрессия	Фаза III (2013) [36]	Без увеличения ОВ
ERC1671 (Gliovac)	Аутологичная + аллогенная опухолевая вакцина	Прогрессия	Пилотное исследование [168]	6-м ОВ — 100%; ОВ на 40-й неделе — 77%
Aflibercept	VEGF trap	1-я прогрессия	Фаза II (2011) [56]	мБПВ около 3 мес
Panobinostat + Bevacizumab	Ингибитор HDAC	1–4 прогрессия	Фаза II (2015) [111]	мБПВ около 5 мес
Nivolumab	Ингибитор PD-1	Прогрессия	CheckMate-143 (2020) [157]	мОВ 9,8 мес
Pembrolizumab	Ингибитор PD-1	Прогрессия	Фаза Ib (2021) [158]	мОВ 13,1 мес
Pembrolizumab + ре-ЛТ	PD-1 + лучевая терапия	Прогрессия	Фаза II (2025) [93]	Эффект у бевацизумаб-рефрактерных

Durvalumab	PD-L1	Прогрессия	Фаза II (2022) [134]	БПВ-6 19,4%, мОВ 6,7 мес.
Rindoperimut + bevacizumab	EGFRvIII	1–2 прогрессия	ReACT Фаза II (2020) [156]	БПВ-6 28% против 16%; HR ОВ 0,53
ERC1671	Клеточная вакцина	1-я прогрессия	Фаза II (2018) [39]	мОВ 12,1 мес
MDNA55	IL4R-таргетный токсин; интратуморальное введение методом CED	1–2-я прогрессия	Фаза IIb (2023) [166]	мОВ 11,6 мес; ОВ12 - 46%
HSPPC-96	Вакцина	1-я прогрессия	Фаза II (2014) [37]	мОВ 9,8 мес
Vemurafenib	BRAF V600E	Любая прогрессия	VE-BASKET (2015–2017) [91, 98]	мОВ 11,9 мес для злокачественных глиом
Dabrafenib + Trametinib	BRAF/MEK	Любой прогрессия	ROAR (2018–2022) [211]	ЧОО 33%
G47Δ	Онколитический вирус (HSV-1)	Прогрессия	Фаза II (2022) [192]	мОВ 20,2 мес
DNX-2401 + Pembrolizumab	Онколитический вирус + PD-1	Прогрессия	Фаза I/II (2023) [132]	мОВ 12,5 мес
MV-CEA	Онколитический вирус кори	Прогрессия	Фаза I (2024) [73]	мОВ 11,6 мес
CAR-T (EGFRvIII)	Клеточная терапия	Прогрессия	Фаза I (2017) [140]	Транзиторийный ответ
IL13Rα2 CAR-T	Клеточная терапия	Прогрессия	Фаза I (2024) [43,44]	Подтверждена безопасность
Подходы, в отдельных исследованиях ассоциированные с увеличением общей выживаемости при прогрессирующей глиобластоме				
Препарат / подход	Механизм действия	Исследование (год)	Дизайн	Результаты (ОВ)
Regorafenib [115]	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, RAF, FGFR)	REGOMA (2019)	РКИ II фазы против ломустина	7,4 мес против 5,6 мес
G47Δ (онколитический вирус HSV-1) [192]	Онколитическая вирусная терапия	Phase II (Япония, 2022)	Однораменное	мОВ 20,2 мес
DNX-2401 + Pembrolizumab [132]	Онколитический аденовирус + PD-1	Phase II (2023)	Однораменное	мОВ 12,5 мес

ERC1671 (вакцина) [39]	Аутологичная + аллогенная опухолевая вакцина	Phase II (2018)	РКИ против bevacizumab	12 мес против 7,5 мес
Pembrolizumab (неoadъювантно) [51]	Ингибитор PD-1	Cloughesy et al. (2019)	РКИ	13,7 мес против 7,5 мес
Dabrafenib + Trametinib (BRAf V600E) [211]	BRAF + MEK ингибиторы	ROAR (2022)	корзинное исследование	мОВ 13,7 мес (подгруппа ГБ)

Примечание — мОВ — медиана общей выживаемости; мБПВ — медиана безрегрессивной выживаемости; ЧОО — частота объективного ответа; ЛТ — лучевая терапия. Голубым цветом выделены препараты с доказанной эффективностью в отношении общей выживаемости пациентов; * - часть представленных данных получена в исследованиях с гетерогенными опухолевыми когортами; их применение к глиобластоме ограничено и требует осторожной интерпретации

Приложение В

Стереотаксическая радиохирургия у пациентов с прогрессией глиобластомы

Автор, год	Дизайн	n (ГБ)	Интервал, мес	Объём очага, см ³	Режим	Системная терапия	ОВ после РХ, мес.	БРВ, мес.	Лучевой некроз / осложнения
Imber et al., 2017 [92]	ретроспективное	174	8,7	7,0 (медиана)	16 Гр, 1 фракция	неоднородная	10,6	н/д	46 пациентов (26%) после РХ перенесли повторную операцию, из них у 63% радионекроз или сочетание радионекроза с прогрессией опухоли
Morris et al., 2019 [129]	ретроспективное	45	13,7	2,2 (медиана)	17 Гр, 1 фракция	бевацизумаб	13,3	5,2	0
Lovo et al., 2021 [117]	ретроспективное многоцентровое	46	10,0	5,4; 3,2; 36,9 см ³ в зависимости и от системы**	14–16 Гр, преимущественно 1 фракция	химиотерапия/ бев у 32,6%	9,0	н/д	н/д
Osinov et al., 2021 [21]	ретроспективное	88	12,7 (среднее)	2,4 (среднее)	Средняя доза 20 Гр, 1 фракция	Скорректированная	15,1	3,6 мес. при дистантной прогрессии; 9,1 мес. при локальной прогрессии	низкая частота осложнений

* В работе Imber et al. частота симптоматического радионекроза не представлена как единый показатель для всей когорты; указанные значения (~15–25%) отражают оценки риска в отдельных подгруппах пациентов.

** В исследовании Lovo et al. объём опухоли варьирует в зависимости от используемой платформы (Infini/GR: ~3,2 см³; cone-based SRS: до ~5,4–5,6 см³); 36,9 см³ для CyberKnife.

Приложение Г

Таблица 9 - Исследования с анализом данных о повторной лучевой терапии прогрессивный глиобластом в режиме гипофракционирования

Автор, год	Дизайн	n (GBM)	Интервал, мес	Объём, см ³	Режим (СОД/фракции)	РОД, Гр	ОВ после ре-ЛТ, мес	БПВ, мес	Лучевой некроз / осложнение
Fogh et al., 2010 [70]	ретроспективн oe	105 (147 ГВС3 всего)	8	22 (медиана)	35 Гр / 10 фракций	3,5	ОВ после ре-ЛТ: 11,0 мес.	н/д	радионекроз 0%; 1 случай поздней токсичности и 3 ст.
Minniti et al., 2013 [128]	ретроспективн oe	38 (54 ГВС3 всего)	15,5	9,8	30 Гр / 5 фракций	6	12,4(ГБ+gr3)	6,0	≈7%
Dincoglan et al., 2015 [61]	ретроспективн oe	28	11,2	36,5 (RTV)	25 Гр / 5 фракций	5	10,3	5,8	0
Tsien et al., 2023, NRG/RTO G 1205 [194]	РКИ II фазы	170 подходящих (182 рандомизированы)	≥6*	53 RTV	35 Гр / 10 фракций + Бев	3,5	10,1	7,1	поздней токсичности и ≥3 степени — 0
Chen et al., 2024 [47]	РКИ II фазы	40	≥5	GTV — ≤150 — критерий включени я	25 Гр / 5 против 35 Гр / 5	5 проти в 7	9,2 против 10,0	4,9 проти в 5,2	≥3 степени: 5% против 16%
Shields et al., 2024 [175]	ретроспективн oe	50	15,2	н/д	медиана 30 Гр / 5 фракций**	6	6,0 после ре-ЛТ; 9,9 после прогрессии	н/д	н/д

Исследования с анализом данных о повторной лучевой терапии прогрессий глиобластом в режиме классического фракционирования

Автор, год	Дизайн	n (ГБ)	Интервал, мес	Объём	Режим ге-РТ	РОД, Гр	ОВ, мес	БПВ, мес	Лучевой некроз
Combs et al., 2005 [53]	ретроспективное	59*	10	н/д	36 Гр / 18 фракций	2,0	8,0	5,0	лучше н/д
Pepper et al., 2024 [147]	ретроспективное	101	н/д	RTV 112,7 см³ (среднее)	40 Гр, нормофракционирование	2,0	11,3 (среднее)	9,5 (среднее)	около 5%
Mansoorian et al., 2025 [120]	ретроспективное	71	н/д	СЕ- объём 11,3 см³ (медиана)	45 Гр / 25 фракций у 84,5%	1,8	9,6	5,3	0%
Dejonckheere et al., 2025 [58]	ретроспективное	59	15	RTV 18,2 см³ (медиана; 0,7– 284,1).	различные режимы; медианная назначенная доза 42 Гр	—	10,7 после прогрессии/ge-РТ	5,9	16,9%

* В оригинальной серии Combs включены пациенты с различными глиомами; в таблице приведены данные для подгруппы глиобластомы.

Алгоритм планирования повторного лучевого лечения пациентов с прогрессией глиобластом

	Радиохирургия	Гипофракционирование	Умеренное гипофракционирование	Классическое фракционирование
Визуализация мишени	Топометрическая МРТ – T1-WI (срезы менее 2 мм) Топометрическая МРТ – T2-WI/FLAIR (срезы 2 мм) Дополнительно ПЭТ/КТ с аминокислотами (¹¹ C-метионин, 18F- фторэтилтирозин)			
GTV	Локальное прогрессирование			
	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК (рекомендуется)	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК	Область измененного сигнала в режиме T2/FLAIR + ложе удалённой опухоли+ очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК
	Дистантное прогрессирование			
	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК, возможно дополнительное включение области измененного сигнала в режиме T2/ FLAIR	Область измененного сигнала в режиме T1 с контрастным усилением + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК, возможно дополнительное включение области измененного сигнала в режиме T2/ FLAIR	Область измененного сигнала в режиме T2/ FLAIR + очаг максимального накопления РФП при ПЭТ-КТ с АК

CTV	GTV + 2-5 мм	GTV + 3-5 мм	GTV + 5-10 мм возможен GTV + 0-2 мм	GTV + 5-10 мм
PTV	В зависимости от характеристик используемой установки			
Максимальный объём мишени	До 10см3	До 65см3	До 226см3	До 283см3
Количество фракций	1	3,5,7	15-17	30
Предписанная доза	16,5 – 24Гр	21-42Гр	45-51Гр	58-66Гр
Доза на ствол мозга	V12 Гр <1 см3	Макс.доза <25Гр	V54 Гр <1 см3	V54 Гр <1 см3
Доза на зрительные нервы, тракты, хиазму	Макс.доза <8 Гр	Макс.доза <25Гр	V54 Гр <5%	V54 Гр <5%