

ГЛИОМЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2. РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К. В. Грецких, А. С. Токарев

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Контакты: Константин Валерьевич Грецких mail@rssklif.ru

Злокачественные опухоли головного мозга остаются одной из самых сложных проблем в современной онкологии, относясь к числу наиболее опасных видов рака не только из-за плохого прогноза, но и из-за непосредственных последствий для качества жизни и когнитивных функций. Ожидается, что число таких больных будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни населения.

Летальность пациентов со злокачественными глиомами остается самой высокой среди пациентов с онкологическими заболеваниями. Медиана выживаемости этих больных не превышает 24,5 мес. Несмотря на то что молекулярная биология серьезно продвинулась в изучении данного типа опухолей, остается открытым вопрос об эффективном применении накопленных знаний в лечебном процессе.

В обзоре освещены передовые методы диагностики, проводится анализ эффективности мультидисциплинарного лечебного подхода. Особое внимание уделено поиску новых подходов к радиохирургическому лечению глиом высокой степени злокачественности, способному увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество.

Обзор разделен на 2 части. В 1-й части освещаются эпидемиология, клиника и диагностика глиом высокой степени злокачественности, а также комбинированный подход к лечению заболевания. Во 2-й части рассмотрены вопросы стереотаксической радиохирургии глиом высокой степени злокачественности, особенности практического применения установки «гамма-нож» при данной патологии; анализируется эффективность мультимодального подхода к лечению злокачественных глиом.

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирургия, гамма-нож, глиома высокой степени злокачественности, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Грецких К. В., Токарев А. С. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 2. Радиохирургическое лечение. Нейрохирургия 2021;23(4):87–98. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-87-98.

High-grade gliomas: a literature review. Part 2. Radiosurgical treatment

K. V. Gretsikh, A. S. Tokarev

N. F. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

Contacts: Konstantin Valerievich Gretsikh mail@rssklif.ru

Malignant brain tumors remain one of the most complex problem in modern oncology, being among the most dangerous types of cancer not only because of their poor prognosis, but also due to the immediate consequences for quality of life and cognitive functions. It is expected that the number of such patients will increase as the life expectancy of the population increases.

The mortality rate of patients with malignant gliomas remains the highest among all cancer patients. The median survival rate in this population does not exceed 24.5 months. Despite serious progress in the study of the molecular biology of this type of tumor, the question of effective application of this knowledge in the treatment process remains open.

The review highlights the most advanced diagnostic methods and analyzes the effectiveness of a multidisciplinary therapeutic strategy. Special attention is given to the search for new approaches to radiosurgical treatment of high-grade gliomas in order to increase the duration and improve the quality of life of patients.

The literature review is divided into 2 parts. Part 1 covers the epidemiology, clinic, and diagnosis of high-grade gliomas, as well as a combined approach to the treatment of the disease. In the 2nd part, the issues of stereotactic radiosurgery of high-grade gliomas, the features of the practical application of the "gamma knife" device in this pathology are highlighted; the effectiveness of the multimodal approach to the treatment of malignant gliomas is analyzed.

Key words: stereotactic radiosurgery, gamma knife, high-grade glioma, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Gretsikh K.V., Tokarev A.S. High-grade gliomas: a literature review. Part 2. Radiosurgical treatment. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(4):87–98. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-87-98.

8. РАДИОХИРУРГИЯ

Несмотря на то что глиомы — это инфильтративные новообразования с плохо выраженными краями, стереотаксическая радиохирургия (СРХ), как сообщается, эффективный метод их лечения [1–4]. Стереотаксическая радиохирургия способна доставлять высокие дозы радиации на рецидивирующее ложе опухоли, сохраняя при этом здоровые ткани мозга.

Доставка ионизирующей радиации в СРХ возможна с помощью различного оборудования: линейные ускорители электронов, «кибер-нож», протонная терапия, ионная терапия, брахитерапия. В статье подробно рассматривается СРХ на аппарате «гамма-нож» (ГН).

Гамма-нож. Достижения в области биомедицинских технологий и устройств визуализации в последние годы сделали ионизирующее излучение в виде СРХ очень популярным при лечении пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (ГВСЗ). Кроме того, в связи с увеличением продолжительности жизни в этой группе, широкое распространение метода обусловлено значительным ростом популяции больных с ГВСЗ, а также высокой эффективностью и органосохраняющей спецификой радиохирургического воздействия [5].

Профессор Ларс Лекселл (L. Leksell) начал использовать СРХ ГН в 1960-х годах для создания строго локальных повреждений в головном мозге минимально инвазивным способом [6]. Гамма-нож модели Perfexion фирмы Elekta (Швеция) представляет собой устройство, работающее на основе радиоизотопа кобальта-60 (всего 192 источника). Он содержит 72 отдельных отверстия коллиматора диаметром от 4 до 16 мм, концентрические пучки излучения которого суммируют большую дозу в фокусе.

Система координат определяется путем иммобилизации головы пациента в стереотаксической рамке, а объем опухоли, в свою очередь, — трехмерным способом с магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы с усилением гадолинием в пределах координатной рамки. Дозу облучения чаще всего назначают таким образом, чтобы 50 % изодозная линия соответствовала краю опухоли и минимизировала дозу к прилежащей ткани мозга. Это позволяет доставить большую дозу радиации в объем опухоли, в конечном счете останавли-

вая ее рост и обеспечивая высокий уровень местного контроля за больными.

Максимальная переносимая доза однофракционных сеансов СРХ для пациентов с первичными опухолями головного мозга и рецидивирующими в нем метастазами определена Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) в 2000 г. [7].

В центре радиохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, согласно рекомендациям RTOG, назначается максимальная доза для ГВСЗ диаметром до 20, 21–30 и 31–40 мм — 24, 18 и 15 Гр соответственно [8].

Стереотаксическая радиохирургия на аппарате ГН представляет собой удачную комбинацию хирургической и радиоонкологической технологий лечения, в которой используются высокая доза сфокусированного излучения (за одну или несколько процедур) и резкий спад дозы, чем достигается выраженный радиобиологический эффект наряду с щадящим отношением к соседствующим анатомическим структурам [9]. Стереотаксическая радиохирургия ГН, определяемая как высокодозное облучение относительно небольшого ограниченного объема мишени, доставляемое в 1–5 фракциях, использовалась у пациентов с ГВСЗ и ранее [10], однако четких рекомендаций по ее применению при этом заболевании не установлено. Оптимальные сроки лечения СРХ ГН в условиях рецидива ГВСЗ также пока остаются неясными [11, 12].

В проспективном рандомизированном исследовании впервые диагностированной глиобластомы (ГБ) (RTOG 9305) не продемонстрировано никакой пользы от использования СРХ ГН в начальных условиях [11]. В это исследование включены больные с относительно большими объемами остаточной опухоли, что может объяснить неудачу вмешательства.

В рандомизированном контролируемом исследовании D. Roberge и соавт. 203 пациента с ГБ пролечены с применением СРХ в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), ЛТ и кармустином. Стереотаксическую радиохирургию выполняли с использованием ГН или линейного ускорителя. При медиане периода наблюдения в 61 мес эти две группы статистически не различались по показателям медианной выживаемости, 2- или 3-летней выживаемости [13].

В сложной ситуации продолженного роста ГВСЗ или ее рецидивирования надо рассмотреть режим гипофракционирования, который способен усилить альтерацию клеток глиомы за счет уменьшения экспозиции лечения с целью ретардировать репопуляцию клеток опухоли.

Следует отметить, что при использовании гипофракционирования теоретически просчитанный повышенный риск развития поздней токсичности по отношению к критическим структурам головного мозга не подтверждается в подавляющем большинстве исследований [14–16].

Однако, поскольку история болезни каждого пациента уникальна, необходимо корректировать рекомендации RTOG, отталкиваясь от предшествующей ЛТ, которую получил больной, и учитывая близость критических структур.

После процедуры некоторые пациенты какое-то время могут испытывать острые побочные эффекты в виде головных болей, судорог и обострения существующего неврологического дефицита. Медиана выживаемости больных с диагнозом ГВСЗ — короткая, поэтому долгосрочные побочные эффекты от облучения наблюдаются не так часто [17, 18].

После СРХ ГН пациенты проходят рутинную МРТ с усилением гадолинием для определения эффективности процедуры [19, 20]. Прекращение роста или уменьшение размеров опухоли во время клинического наблюдения говорит о радиохирургическом успехе.

С учетом соотношения риска и пользы СРХ ГН для отдельных пациентов с рецидивирующей ГВСЗ представляет собой жизнеспособную альтернативу хирургической резекции опухоли. По имеющимся данным, показатели осложнений и смертности при повторных операциях при рецидивирующей ГВСЗ составляют 26,7 и 2,2 % соответственно. Снижение индекса Карновского после повторной операции отмечено у 24 % больных [21].

В некоторых случаях применение СРХ ГН ассоциировалось со стабильным или улучшенным клиническим статусом. Таким образом, СРХ ГН со значительно более низкой частотой осложнений выгодно отличается от повторного хирургического вмешательства [22–24].

Использование СРХ ГН безопасно, имеются доказательства длительной выживаемости, включая больных с ГБ. Кроме того, обнаружено значительное преимущество в выживаемости (более чем на 5 мес) у отдельных пациентов с рецидивирующими ГБ, получавших СРХ ГН, по сравнению с соответствующими когортами (общая выживаемость 12,6 мес против 7,3 мес) [23].

Дальнейшие проспективные исследования этого способа лечения при рецидивирующих ГВСЗ оправданы для лучшего определения целевого объема, дозирования, графика лечения и роли сопутствующего медикаментозного лечения [11].

В проспективном исследовании А. Elaimy и соавт. изучалось применение радиохирургического буста, назначаемого через 2–4 нед после традиционной ЛТ, у пациентов с ГБ и анапластической астроцитомой. Средняя доза составила 12 Гр (диапазон — 10–25 Гр) после 59,4 Гр обычной ЛТ. При медиане наблюдения 19 мес 76 % больных еще были живы; из тех, кто умер, 67 % скончались от рецидива заболевания, 22 % — от осложнений лечения и 11 % — от интеркуррентных заболеваний [10].

Проспективное рандомизированное исследование RTOG 9305 не подтвердило преимущества выживаемости при использовании СРХ до стандартной ЛТ [25, 26].

В рандомизированном исследовании EORTC 22972–26991/MRC BR10 предпринята попытка отобрать пациентов с ГВСЗ для традиционной ЛТ с фракционированным стереотаксическим усилением или без него. Из-за плохого накопления исследование быстро завершилось [27].

В клиническом анализе К. Fetcko и соавт. ретроспективно рассматривают 77 пациентов с рецидивирующими ГВСЗ, получавших только СРХ ГН (32 человека), хирургическую резекцию (26 человек) и обе процедуры (19 больных), и сравнивают исходы. Пациенты при лечении СРХ ГН имели превосходную медиану выживаемости и более длительный период между лечением и рецидивом опухоли. Кроме того, в группе лечения СРХ ГН зарегистрировано меньше осложнений (9,8 % против 25,2 %) [28].

Есть сведения, что СРХ улучшает выживаемость у молодых пациентов с меньшим объемом опухоли и олигодендроглиальной патологией [12, 22, 29].

В последние годы СРХ ГН становится все более популярной в качестве спасительного метода лечения (salvage therapy) пациентов с рецидивирующими ГВСЗ. Цель СРХ ГН в данном случае — улучшить показатели выживаемости с минимальной нагрузкой для таких больных [30].

При ГВСЗ у пациентов с рецидивом наблюдается ограниченная выживаемость, они в большей степени подлежат СРХ ГН. Кроме того, ГВСЗ имеют лучший радиохирургический ответ по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности. Наконец, для больных с глиомой качество жизни становится все более важным фактором: они не только страдают от общих симптомов, связанных с раком, таких как усталость и депрессия, но их также беспокоят судороги, когнитивный и очаговый неврологический дефицит. Таким образом, лечение, приводящее к ухудшению качества жизни, менее благоприятно, поскольку сокращает продолжительность жизни, следовательно, СРХ ГН — отличный метод поддержания качества жизни и увеличения ее продолжительности [7].

Ф. Bokstein и соавт. сообщают, что контроль опухоли достигнут в 37 % всех случаев, в 50 % — при глиомах

низкой степени злокачественности и в 27 % — при ГВСЗ. Для ГВСЗ R. Elliott и соавт. достигли контроля опухоли в диапазоне 18,8–75,6 %. Локальное прогрессирование встречалось в 46 % всех опухолей, подвергавшихся лечению СРХ ГН, — это говорит о необходимости применения более высоких доз для получения более надежного локального контроля опухоли [11, 24].

Т. Koga и соавт. первыми занялись проблемой маргинального прогрессирования. Они сравнивали две группы: традиционную СРХ (20 Гр, нанесенные на край каждого усиленного гадолинием поражения) и СРХ расширенными полями (край был отодвинут до 0,5–1 см). Контроль опухоли в условной группе составил 47 %. При расширении границы клинического целевого объема контроль опухоли увеличивался до 93 % ($p = 0,0035$), однако достоверной разницы ($p = 0,83$) во времени выживания между этими двумя группами не было. Более высокая частота лучевого некроза наблюдалась в группе расширенной СРХ (29 % против 6,5 %). У метода есть ограничение — он не подходит для больших очагов поражения [30].

В случае СРХ ГН в качестве спасительного лечения целью, по мнению большинства авторов, служит длительное выживание с минимальной лучевой нагрузкой, поэтому полезность облучения больше, чем контрастируемое поражение, сомнительна из-за более высокой частоты лучевого некроза [11].

В случае рецидива ГВСЗ возможна значительная разовая доза облучения для небольших (в том числе множественных) поражений. Она не вызывает повреждения окружающей ткани мозга, которая ранее подвергалась воздействию ионизирующего излучения, что рассматривается как явное преимущество перед обычной ЛТ [23, 24].

Некоторые предлагают использовать тройную дозу гадолиния для планирования МРТ-сканирования в сочетании с маленьким срезом толщиной 1,5 мм, а значит, по мнению авторов, применение СРХ ГН предпочтительнее, поскольку она позволяет выявлять очень мелкие рецидивирующие очаги [27].

В научной литературе есть исследования, в которых СРХ ГН использовалась только в качестве адъювантного лечения. Так, R. Elliott и соавт. пролечили 26 больных с ГВСЗ, которые ранее перенесли хирургическую резекцию, ЛТ и химиотерапию (ХТ) с СРХ ГН после рецидива опухоли. После процедуры 12-месячная выживаемость пациентов с анапластической астроцитомой, анапластической смешанной олигоастроцитомой и другими ГВСЗ составила 80, 20 и 37 % соответственно. Кроме того, при медиане 4 мес после лечения отдаленная прогрессия опухоли зарегистрирована у 18 (75 %) пациентов. В этой подгруппе отмечался высокий уровень местного контроля опухоли, и только у 9 (37,5 %) человек обнаружено локальное прогрессирование при медиане 5,8 мес после лечения [24].

В проспективном исследовании Т. Koga и соавт. с помощью СРХ пролечили 114 больных с ГВСЗ (ГН — 109 человек, линейный ускоритель — 5). В клиническом анализе авторы сообщили, что медиана выживаемости с момента постановки диагноза и медиана выживаемости без рецидива у пациентов с глиомой III степени составили 37,5 и 8,6 мес соответственно. Для больных с ГВСЗ медиана выживаемости с момента постановки диагноза равнялась 23 мес, а медиана выживаемости без рецидива — 4,6 мес [30].

Z. Sadik и соавт. также рассказывают о положительных результатах для пациентов с ГВСЗ, получавших адъювантные СРХ ГН после рецидива опухоли. Авторы лечили 51 пациента с ГВСЗ с помощью СРХ ГН во время прогрессирования опухоли (ПрО). Медиана выживаемости составила 14,3 мес для всей группы; 12-, 24- и 36-месячная выживаемость этой подгруппы — 68, 30 и 24 % соответственно [31].

R. Crowley и соавт. ретроспективно оценили исходы 48 больных с ГВСЗ, получавших СРХ ГН после ЛТ. Из 48 человек 22 пролечены в рамках первоначальной схемы лечения, а 26 — во время ПрО. Пациенты, которые перенесли СРХ ГН во время ПрО, имели более высокий период выживаемости ($p \approx 0,003$) по сравнению с другой группой [32].

Z. Sadik и соавт. пролечили 42 пациента с ГВСЗ. Средний период выживаемости этой группы составил 14 мес. Из 42 человек 36 пролечены по поводу рецидива ГВСЗ и 6 — при первичной опухоли [31].

Метод фракционирования в СРХ ГН при лечении ГВСЗ становится все популярнее благодаря способности минимизировать радиационную токсичность. Так, W. Regine сообщает о 18 пациентах, которые ранее не подвергались облучению, пролеченных с помощью фракционированной СРХ ГН в сочетании с ЛТ. Из 18 человек у 11 диагностирована ГВСЗ, у 6 — глиома низкой степени злокачественности и у 1 — рецидивирующая ГВСЗ. Средний период наблюдения — 15 мес. У 3 (38 %) больных наблюдался некроз без признаков опухоли. Из 14 пациентов, которые подверглись нейровизуализационным исследованиям, у 2 (14,3 %) обнаружено снижение объема опухоли >50 % и у 9 (64,3 %) — >20 %. У 8 (44,4 %) из этих пациентов применена хирургическая резекция после рецидива опухоли [33].

В некоторых работах описывается использование гипербарической кислородной терапии перед фракционированной СРХ ГН с целью повышения восприимчивости гипоксических и радиорезистентных клеток к радиохирургии. Так, в исследовании Т. Верри и соавт. все 25 пациентов с ГВСЗ ранее проходили ЛТ с одновременной ХТ в качестве начального подхода к лечению. При клиническом анализе выявлено, что медиана выживаемости составила 19 мес для больных с анапластической астроцитомой и 11 мес — с ГВСЗ. Спасительная терапия выполнена путем дальнейшего

фракционирования СРХ ГН у 2 (8 %) пациентов и хирургической резекции — у 7 (28 %) [34].

9. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ

Общий подход к наблюдению за больными с ГВСЗ заключается в оценке контроля опухоли и мониторинге симптомов, а также в оказании психологической поддержки пациенту и его семье. Оптимальная частота посещений определяется клиническим состоянием больного.

Рутинный график контрольных осмотров в нашем центре — каждые 1–3 мес. Наблюдение за больным осуществляется мультидисциплинарной бригадой в составе невролога, радиолога, нейрохирурга, медицинского физика, при необходимости — психолога. При наблюдении за больными с глиомой надо учитывать множество моментов, включая дозировку кортикостероидов (КС) и противосудорожных препаратов, реабилитацию, вождение автомобиля, частоту нейровизуализации, паллиативную и психологическую помощь. Рекомендуются отслеживать у пациентов симптомы общих побочных эффектов КС, таких как повышенный уровень сахара в крови, артериальная гипертензия, остеопороз, проксимальная миопатия и эрозии желудка [28].

Оценка ответа на различные виды лечения при ГВСЗ основана на измерении опухоли на компьютерной томографии или МРТ. Исторически сложилось, что критерии МакДональда использовали двумерные измерения контрастируемого компонента опухоли с дополнительным учетом применения КС и изменения неврологической функции [17]. Эти критерии имели ряд ограничений, в том числе отсутствие оценки неинвазивных и мультифокальных опухолей. Кроме того, измерение опухоли на основе одного только контрастного усиления оказалось менее надежным, особенно при одновременном применении темозоломида (ТМЗ) с облучением, что может привести к псевдопрогрессии (ПсП) у некоторых пациентов. Точная оценка опухолевого ответа на основе усиления заболевания — сложная задача в контексте лучевого некроза, а также после изменения дозы КС или применения антиангиогенных агентов, таких как бевацизумаб: они нарушают гематоэнцефалический барьер, снижают контрастирование, что вызывает псевдоответ [35].

К объективным критериям оценки эффективности лечения при ГВСЗ, которыми следует руководствоваться в ежедневной практике, относятся оценка ответа в нейроонкологических критериях (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO), критерии МакДональда для ГБ, критерии AVAglio для ГБ (в настоящее время уже устарели).

С помощью критериев МакДональда, опубликованных в 1990 г., оценивался ответ на лечение ГБ. Они, как и другие системы, делят ответ на 4 типа на основе

визуализации (МРТ) и клинических признаков: полный ответ, частичный ответ, стабильное заболевание, прогрессирование. Для оценки используются измерения, полученные на аксиальных постконтрастных Т1-изображениях, вычисляется максимальный диаметр, а затем второй диаметр получают под прямым углом к первому. Произведение этих измерений применяется для сравнения. Один из главных недостатков этой системы — она не решает проблему наличия некроза или полости после резекции.

В 2010 г. появились критерии RANO: они стали основой оценки ответа на лечение ГВСЗ при клинических испытаниях [20] и в значительной степени вытеснили критерии МакДональда [36].

Стереотаксическая радиохирургия ГН способна привести к появлению новых очагов поражения, они могут имитировать ПрО или рецидив при визуализации. На данном этапе рецидив ГВСЗ и изменения, вызванные лечением, дифференцируются с помощью нескольких методов визуализации: МРТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография. Основные феномены, с которыми сталкивается специалист по ГВСЗ, — лучевой некроз, ПсП и псевдоответ [17].

Лучевой некроз чаще всего наблюдается через 2–12 мес после лечения, но может возникать и через несколько лет после начала ЛТ или радиохирургии. Лучевой некроз представляет собой очаг или криволинейную область (часто кольцеобразную) нового контрастного усиления в зоне предшествующего лучевого лечения. Лучевой некроз имеет важное значение при оценке эффективности ЛТ и встречается с частотой 5–24 %. При этом осложнении страдают все 3 типа тканей центральной нервной системы: нейроны, глиальные клетки, сосуды. Повреждение сосудов приводит к нарушению капиллярной проницаемости, что запускает серию патогенетических механизмов: вазогенный отек, гиалинизация, формирование телеангиоэктазий, повреждение нейроглии и белого вещества.

МРТ-семиотика локального лучевого повреждения приводит к появлению очагов в области первичного роста опухоли, в перивентрикулярном белом веществе и мозолистом теле, накоплению контрастного вещества в виде узла или по периферии с формированием паттернов «мыльный пузырь», «набегающая волна», «швейцарский сыр» и др. Дифференциация между продолженным ростом и постлучевыми изменениями у пациентов, ранее леченных по поводу первичной опухоли мозга, крайне трудна. А. Zikou и соавт. видят перспективы в оценке метаболических и перфузионных характеристик очаговых изменений [1].

Лучевой некроз характеризуется повреждением гематоэнцефалического барьера с очагом накопления контраста при МРТ, который может быть в непосредственной близости от ложа опухоли; возможно

дистанцирование от исходного расположения опухоли и расположение внутри опухоли; обязательными являются перифокальный отек и масс-эффект различной степени выраженности. Также часто встречаются гипоперфузия в очаге контрастирования, снижение всех метаболитов (в особенности Cho, NAA) и появление липид-лактатных комплексов по данным протонной спектроскопии [37].

М. Dalesandro и соавт. полагают: широкое использование перфузионной визуализации для дифференцирования лучевого некроза и рецидива осложняется тем, что существуют различные методы изучения «перфузии», со множеством параметров визуализации и методик постобработки. В связи с этим возникает неоднородность наблюдений, она значительно затрудняет интерпретацию данных [35].

Псевдопрогрессия — это увеличение степени контрастирования опухоли, которое может быть отмечено после ЛТ/СРХ с одновременным применением ТМЗ, но в отличие от истинного прогрессирования ПсП спонтанно исчезает со временем без каких-либо изменений в терапии. Это явление, вероятно, результат транзиторно повышенной проницаемости сосудистой оболочки опухоли (усиленной ТМЗ) от облучения [11, 38–41].

Если ПсП и истинное ПрО у больных не дифференцируются, их не стоит включать в исследования рецидивирующих глиом. Клинически стабильные пациенты и больные при подозрении на ПсП должны продолжать текущую терапию [42].

Согласно комитету RANO, прогрессирующее заболевание определяется как новое усиление вне поля облучения или гистопатологическое подтверждение прогрессирующей и жизнеспособной опухоли в течение 12 нед после завершения комбинированной ХТ и облучения. Если в течение 12 нед после комбинированной ХТ и облучения есть признаки нового или нарастающего контрастирования или значительного неврологического ухудшения, это считается прогрессирующим заболеванием [43].

Следует отметить, что антиангиогенные препараты снижают частоту ПсП, и, следовательно, любые доказательства повышенного контрастирования у пациентов на этих агентах можно считать истинным ПрО [44]. Кроме того, больные с ГБ, получающие антиангиогенную терапию, имеют совершенно иную картину рецидива или ПрО, поскольку опухоль более инфильтративна и менее контрастируема (5–10 %) на МРТ, чем в противном случае [45]. Учитывая сложные изменения, возникающие в результате антиангиогенной терапии, для оценки опухолевого ответа и рецидива/прогрессирования у пациентов, получающих антиангиогенную терапию при рецидивирующей ГВСЗ, целесообразно не ограничиваться контрастным усилением на МРТ-изображениях, а максимально использовать T2/FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery,

режим с подавлением сигнала от свободной жидкости) [5, 46].

При операциях по поводу ПрО наблюдается высокая встречаемость лучевого некроза — так называемый псевдонекроз. Эти изменения проходят без специфического лечения. Обычная структурная МРТ не может различить истинное ПрО и ПсП. В дифференциальной диагностике особую роль играют диффузионно-взвешенные изображения (diffusion weight imaging, DWI), перфузионно-взвешенные изображения, относительный церебральный объем крови (relative cerebral blood volume, rCBV), которые при ПсП значительно отличаются от изменений при рецидиве. На DWI при ПсП отмечается умеренно выраженный сигнал в виде кольца или отсутствие высокого сигнала. Мультифокальный или гомогенный высокий сигнал — признак истинной прогрессии [18].

Известно, что иногда ПсП трансформируется в лучевой некроз. Из-за достаточно высокой вероятности развития ПсП по критериям RANO МРТ проводят в сроки после 12 нед после химиолучевой терапии. В более ранние сроки ПрО предполагается только в случаях, если очаг постконтрастного усиления появляется за пределами 80 % изоденной линии облучения или при гистологически подтвержденной рецидивной опухоли [37].

Р. Wen и соавт. подчеркивают: ПсП может возникать как с клиническим ухудшением, так и без него, причем у большинства пациентов оно не проявляется или даже остается бессимптомным [42].

Псевдопрогрессия, по-видимому, ассоциируется с лучшим исходом и чаще наблюдается у больных, более чувствительных к алкилирующим ХТ-агентам, таким как ТМЗ. Однако в исследовании AVAglio частота встречаемости ПсП не была четко увеличена у пациентов с метилированным промотором MGMT. Период стабилизации после ПсП обычно составляет от 3 до 6 мес [43, 47]. Точный патофизиологический механизм ПсП до сих пор малоизучен [48].

Клинически ПсП имеет большое значение, поскольку эффективное лечение может быть ошибочно прекращено слишком рано с потенциально негативным влиянием на выживаемость. В недавнем метаанализе рассмотрена частота ПсП у пациентов с ГВСЗ. В 73 исследованиях ТМЗ получали все 3700 пациентов, из них 2603 показали результаты, соответствующие ПрО на обычной МРТ. В итоге ПсП наблюдалась у больных с ГВСЗ после стандартной химиолучевой терапии с частотой 36 %, что подчеркивает необходимость совершенствования методов визуализации [49–51].

N. Galldiks и соавт. полагают: перспективным методом, способным внести ясность в вопрос диагностики ПсП, является радиомика, позволяющая выполнять расшифровку фенотипа опухоли с помощью неинвазивной визуализации, такой как МРТ или позитронная эмиссионная томография. Однако в области

радиомики пока накоплено небольшое количество данных [43].

Более широкое применение аминокислотной позитронной эмиссионной томографии для ведения пациентов с опухолями головного мозга настоятельно рекомендовано группой RANO [52], но сведения по аминокислотным позитронным эмиссионным томографиям для диагностики ПсП ограничены, а значит, требуется проведение более комплексных (т.е. контролируемых биопсией) проспективных исследований в крупных клинических когортах.

Псевдоответ опухоли, также известный как псевдорефлексия, относится к феномену опухолей, которые по критериям визуализации реагируют на специфическое лечение, хотя фактически поражение остается стабильным или даже прогрессирует. Термин в значительной степени используется при последующем наблюдении ГВСЗ, когда быстрое снижение контрастного усиления и отека отмечается в течение короткого промежутка времени после введения антиангиогенных агентов (например, бевацизумаба), часто без какого-либо существенного изменения фактического размера опухоли (по данным T2-взвешенных изображений без контраста или диффузионных/перфузионных исследований) [17].

Так, A. Sourati и соавт. показали, что количество вырабатываемого сосудистого эндотелиального фактора роста коррелирует с классом злокачественности опухоли, следовательно, изменения при псевдоответе опухоли (быстрое снижение усиления и вазогенного отека) в значительной степени опосредованы изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера, а не антиангиогенными эффектами, т.е. полагаться на усиление и изменение сигнала на T2-взвешенных изображениях нельзя, так как это может ввести в заблуждение при их интерпретации [37, 53].

Магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная перфузия и диффузионно-взвешенная визуализация особенно нужны для оценки наличия остаточной, но на данный момент неконтрастируемой опухоли. Важное значение для правильной интерпретации имеют многочисленные предыдущие исследования визуализации и информация, касающаяся типа и сроков терапии [53].

По мнению P. Wen и соавт., антиангиогенные агенты, нацеленные на сосудистый эндотелиальный фактор роста и его рецептор, вызывают заметное снижение контрастного усиления уже через 1–2 дня после начала терапии и обычно приводят к высокой частоте рентгенологического ответа — от 25 до 60 % [42].

Прогрессирование. Для продолженного роста ГВСЗ характерны:

1. Признаки гиперперфузии (высокие rCBV, относительный церебральный кровоток и низкое среднее время прохождения, рост CBV в динамике).
2. Выраженный гиперинтенсивный сигнал на DWI.

3. Рост Cho по данным магнитно-резонансной спектроскопии [37].

Кроме того, ПрО определяется любым из следующих факторов: 25 % увеличением суммы продуктов перпендикулярных диаметров контрастируемых поражений (по сравнению с исходным уровнем) на стабильных или увеличивающихся дозах КС; значительным увеличением T2/FLAIR-неконтрастируемых поражений на стабильных или увеличивающихся дозах КС по сравнению с исходным уровнем сканирования; появлением каких-либо новых поражений; четким прогрессированием неизмеримых поражений; определенным клиническим ухудшением, не связанным с другими причинами, кроме опухоли, или с уменьшением дозы КС. Неявка на обследование в результате смерти или ухудшения состояния также рассматривается как прогрессирование заболевания.

Больные со стабильными визуализационными исследованиями, при которых доза КС увеличена по причинам, отличным от клинического ухудшения, относящегося к опухоли, не имеют права на такие заключения, как стабилизация или ПрО. За этой группой пациентов следует пристально наблюдать. Если у них возможно снижение дозы КС до исходного уровня, они считаются больными со стабильным заболеванием; если дальнейшее клиническое ухудшение, касающееся опухоли, очевидно, ситуация расценивается как ПрО. Дата ПрО — первая временная точка, в которой стало необходимо повышение уровня КС [42].

На основе визуализации T2/FLAIR ПрО определяется как значительное увеличение размеров неинвазивного поражения, оно не связано с радиацией, ишемическим повреждением, инфекцией, демиелинизацией, послеоперационными и другими изменениями, относящимися к лечению. Однако, несмотря на рекомендации, часто возникает необходимость дифференцировать истинное ПрО и эффекты лечения. Эта проблема более выражена в отношении пациентов с рецидивирующими ГБ, которые ранее лечились с помощью различных методов, таких как хирургия, ХТ и ЛТ, включая СРХ [46].

В одной работе критерии RANO оценивались с использованием данных исхода пациентов с рецидивирующей ГБ из проспективного рандомизированного исследования фазы II (AVF3708) для определения влияния дополнительных измерений на оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению со старыми критериями МакДональда. Добавление оценки по T2/FLAIR привело к статистически значимому снижению медианы выживаемости без прогрессирования (28 %) и общей выживаемости с устойчивой корреляцией между ПрО и выживаемостью. Оценка T2/FLAIR позволила раньше выявить ПрО у по меньшей мере 35 % больных с неконтрастируемым ПрО [46, 54].

Определение клинического ухудшения оставлено на усмотрение лечащего врача, если только это ухудшение не связано с коморбидными событиями или изменениями дозы КС.

При неопределенности относительно ПрО больной может продолжать лечение и оставаться под пристальным наблюдением (например, посещать врача 1 раз в 4 нед). Если последующие оценки показывают, что пациент действительно испытывает ПрО, дата прогрессирования — момент, когда впервые поднят этот вопрос [42].

В заключение следует отметить, что экспертным методом при оценке эффективности комбинированной терапии ГВСЗ по-прежнему является позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография головного мозга с аминокислотами (метионин, тирозин или их аналоги) [37].

10. МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИДИВА ГВСЗ

Рецидив ГВСЗ можно лечить с помощью резекции, повторного облучения, ХТ 2-й линии или экспериментальной терапии на основе клинических испытаний.

Хотя преимущества резекции недавно диагностированной ГБ продемонстрированы в нескольких исследованиях, достоинства повторной резекции остаются неясными. В ряде ретроспективных исследований сообщалось либо о длительной выживаемости пациентов с рецидивом ГБ после повторной операции, либо об отсутствии пользы для выживания после повторной резекции по поводу рецидива [55–57].

Также нет проспективных рандомизированных исследований, определяющих стандарт медицинской помощи в отношении повторного облучения. Ретроспективные исследования с использованием фракционированной ЛТ [15, 58–60] или СРХ [7, 11, 16] показали хорошую переносимость и приемлемую эффективность.

Встречаются исследования, оценивающие исходы лечения пациентов при СРХ ГН с последующей ХТ в качестве спасительной схемы лечения рецидивирующей ГВСЗ [11, 61–64]. Для лечения рецидивов ГВСЗ обычно предлагается системное лечение, в котором в основном используются производные нитрозомочевины (например, ломустин), однако эффективность этой терапии ограничена, учитывая выживаемость без прогрессирования через 6 мес 19 % и объективную частоту ответа менее 10 % [64]. К сожалению, бевацизумаб тоже не улучшает общую выживаемость как при недавно диагностированной, так и при рецидивирующей ГБ [14, 65, 66].

Некоторые пациенты с рецидивом ГБ подвергаются повторному облучению, что может привести к локальному контролю заболевания у части больных, но этот подход не всегда осуществим из-за опасности кумулятивной нейротоксичности. В то же время на

момент рецидива только небольшое число пациентов с хорошо локализованными опухолями имеют право на повторную резекцию [67–69].

G. Chatzikonstantinou и соавт. рассматривают роль повторного облучения при рецидивирующих ГВСЗ индивидуально, уделяя особое внимание предпочтениям пациента, состоянию работоспособности, времени после предшествующей терапии, расположению опухоли и предшествующему облучению критических структур [70].

Анализ литературы показывает, что общая выживаемость при различных стратегиях лечения (например, системное лечение, повторное облучение или хирургическое повторное вмешательство с последующей адъювантной терапией) существенно не различалась. Как и ожидалось, более пожилой возраст, распространение опухоли на несколько долей и использование КС были значительно связаны с более короткой выживаемостью [71–74].

Из-за инфильтративной природы глиом СРХ не охватывает некоторые жизнеспособные клетки, соседствующие с целевым поражением. Таким образом, комбинированное лечение ХТ и СРХ привело к улучшению выживаемости. Y. Cheon и соавт. сообщили, что после комбинированного лечения ХТ, СРХ ГН и ТМЗ при рецидивирующей ГБ общая выживаемость и выживаемость без рецидива составили 15,5 и 6,0 мес соответственно, средний объем лечения — 9,8 см³ для комбинированной группы и 11 см³ — для только одной группы СРХ ГН. Средняя доза облучения — 15 Гр [22].

Комбинация СРХ ГН и ТМЗ статистически приводила к превосходящему выживанию по сравнению с одним лишь СРХ ГН или ТМЗ. G. Minniti и соавт. отмечают, что после СРХ в сочетании с ТМЗ в качестве спасительного лечения общая выживаемость и выживаемость без рецидива увеличились на 9,7 и 5 мес соответственно, а 6-месячный показатель без рецидива равнялся 42 % [75].

Низкая степень злокачественности опухоли и ее малый объем были связаны с улучшением выживаемости без рецидива. Так, у пациентов с анапластической олигодендроглиомой общая выживаемость составила 88,9 и 19,6 % через 1 год и 5 лет соответственно после СРХ ГН [76, 77].

Есть значительное количество сведений, что у больных с анапластическими глиомами и ГБ СРХ приводит к медиане выживаемости без рецидива 8,6 и 4,6 мес соответственно после спасительного лечения. В зависимости от патологии медиана выживаемости без рецидива пациентов с анапластической олигодендроглиомой, анапластической астроцитомой и ГБ составила 6,9, 3,6 и 4,5 мес соответственно [23, 78].

В настоящее время не существует стандартной стратегии лечения пациентов с рецидивом ГВСЗ. В немногочисленных доступных ретроспективных анализах результаты различных спасительных методов

лечения не сравнивались с оптимальной поддерживающей терапией (best supportive care). Системное лечение 2-й линии в этих исследованиях состояло в основном или исключительно из повторного приема ТМЗ [23, 78].

Важное ограничение при анализе результатов лечения пациентов с рецидивом ГВСЗ — характеристики больных, как правило, неравномерно распределяются между группами лечения. Это связано с тем, что на принятие решений в клинической практике влияют такие переменные, как возраст, работоспособность и протяженность опухоли, поэтому пациенты, перенесшие хирургическую резекцию, имеют более высокий уровень работоспособности и реже используют КС [55, 57].

Исследования с использованием СРХ при рецидивирующей ГВСЗ подтвердили, что меньший объем лечения является значимой переменной, связанной с более длительной выживаемостью [22–24].

F. Bokstein и соавт. сообщают о результатах лечения 47 пациентов с рецидивом ГВСЗ, которые прошли 55 процедур СРХ в относительно небольшом целевом объеме, при этом проведено сравнение исследовательской когорты больных с рецидивирующими ГВСЗ, получавших бевацизумаб в течение того же периода исследования. Пациенты были подобраны одинаково с точки зрения количества и типа предшествующей терапии, включая хирургические процедуры. В итоге не доказано, что размер рецидивирующей опухоли прогностически значим. Только больные с очень большими рецидивирующими опухолями (42 мм) имели несколько более короткую общую выживаемость [11].

Лечение рецидивирующих ГВСЗ плохо систематизировано и опирается на повторную резекцию и алкилирующие агенты. Роль бевацизумаба, по мнению L. Warren и соавт., по-прежнему не совсем ясна [60].

Как отмечают S. Hasan и соавт., варианты повторного облучения, включая стратегии гипофракционирования, в настоящее время находятся на стадии изучения для рецидивирующих ГВСЗ (RTOG 1205) [78].

F. Bokstein и соавт. считают, что нейротоксичность (в том числе кумулятивная) станет ограничивающим фактором для дополнительного облучения [11]. В этой связи надо отметить, что исследование Y. Cheon и соавт. показало отсутствие значительной токсичности после многократных курсов СРХ при рецидивах анапластической олигодендроглиомы [22].

M. Van Linde и соавт. резюмируют: поскольку ни один из методов лечения рецидива ГВСЗ не является более эффективным, чем другой, на данном этапе лечение основано на специфических предпочтениях центра и индивидуальных характеристиках пациентов, таких как возраст, работоспособность, локализация опухоли, время до рецидива и применение КС [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при небольших локальных и дистантных рецидивах ГВСЗ СРХ — перспективный метод выбора, позволяющий довольно длительное время контролировать прогрессирование заболевания при сохранении высокого качества жизни пациента. В пользу метода говорят его хорошая переносимость и удовлетворительная частота локального контроля.

По мнению Y. Cheon и соавт., при повторном облучении в случае рецидива по краю ложа удаленной опухоли возможно сохранение нормальной прилежащей ткани интактной. При многоочаговом рецидиве ГВСЗ вдоль ложа опухоли СРХ способна воздействовать индивидуально на каждый очаг [22].

Радиохирургия играет ограниченную роль при большом объеме лечения. Однако объем опухоли менее 10 см³ и низкая гистологическая оценка достоверно связаны с улучшением выживаемости. Сообщается о лучшем исходе у больных моложе (<70), в хорошем общем состоянии (индекс Карновского >60), с меньшим диаметром опухоли (<5 см) и опухолями, расположенными в унифокальных, полушарных, супратенториальных и подкорковых областях [22].

F. Bokstein и соавт. утверждают, что СРХ также может быть альтернативой открытой хирургии при хирургически недоступных рецидивирующих небольших поражениях из-за высокого риска осложнений при микрохирургической резекции [11].

В среде онкологов по-прежнему встречается критическое отношение к методу СРХ, оно мотивируется инфильтративным ростом ГБ, который делает сфокусированное излучение нецелесообразным. Однако эта же аргументация ставит под сомнение также результативность повторной микрохирургии в случаях рецидивирования ГБ.

Следует отметить, что организация соответствующих клинических исследований, задающихся вопросом о клинической эффективности СРХ при рецидиве ГБ, далека от совершенства и не всегда учитывает значительные различия в применяемых аппаратах, целевых объемах мишеней и дозах облучения, а также в состоянии пациентов на момент начала СРХ.

По данным некоторых исследований, эффективность СРХ потенциально может быть повышена комбинацией с антиангиогенными агентами как средствами уменьшения перитуморозного отека головного мозга [14, 20, 65, 66].

Характерный для СРХ минимум выраженных токсических эффектов делает возможным ее неоднократное применение, даже при значительных размерах рецидива, когда появляются показания для дистанционной ЛТ. СРХ не имеет альтернативы при локализации очагов отсева ГВСЗ вблизи функционально важных зон, если микрохирургия и дистанционная ЛТ (в случаях с ранними рецидивами) недопустимы.

Анализ мировой литературы по вопросу показал, что при выборе пациентов уже сейчас стоит придерживаться следующих правил: индекс Карновского от 80 и выше; применение СРХ ГН в качестве адъювантного метода при небольших по объему (до 3 см в диаметре) рецидивах (как локальных, так и дистантных); метод лучше использовать после дистанционной ЛТ ложа удаленной опухоли; при планировании вмешательства в мишень желательно включать и область изменений на FLAIR и T2-взвешенных изображениях.

По мере увеличения продолжительности жизни больных с ГВСЗ все чаще встречаются случаи рецидивов (в том числе дистантных) глиомы, что делает СРХ практически безальтернативной в вопросе обеспечения качества жизни таких пациентов, поэтому необходимы дальнейший анализ эффективности метода и подбор адекватных режимов облучения, а также оценка роли сопутствующего медикаментозного лечения с последующей разработкой стандартов радиохирургического лечения ГВСЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zikou A., Sioka C., Alexiou G.A. et al. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudorecurrence, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:6828396. DOI: 10.1155/2018/6828396.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. Kamiya-Matsuoka C., Gilbert M.R. Treating recurrent glioblastoma: an update. *CNS Oncol* 2015;4(2):91–104. DOI: 10.2217/cns.14.5.
4. Усатов С.А. Особенности клиники глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны. Украинский нейрохирургический журнал 2000;9(1):39–41. [Usatov S.A. Clinical manifestations of glial brain tumors of different grades depending on the size of perifocal area. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal* = *Ukrainian Journal of Neurosurgery* 2000;9(1):39–41. (In Russ.)].
5. Yung W.K., Albright R.E., Olson J. et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83(5):588–93. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1316.
6. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102(4):316–19. PMID: 14914373.
7. Biswas T., Okunieff P., Schell M.C. et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2009;4:11. DOI: 10.1186/1748-717x-4-11.
8. Токарев А.С., Рак В.А., Евдокимова О.Л., Грецких К.В. Радиохирургическое лечение рецидива злокачественной глиомы конвексимальной локализации с применением методики инфляции кожи в проекции новообразования (клинический случай). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(6):41–5. [Tokarev A.S., Rak V.A., Evdokimova O.L., Gretsikh K.V. Radiosurgery for recurrent convexital malignant glioma using the method of skin inflation in the tumor projection (a case report). *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* = *Russian Medical Journal. Medical Review* 2018;2(6):41–5. (In Russ.)].
9. Arora G., Sharma P., Sharma A. et al. 99mTc-methionine hybrid SPECT/CT for detection of recurrent glioma: comparison with 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Clin Nucl Med* 2018;43(5):e132–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002036.
10. Elaimy A.L., Mackay A.R., Lamoreaux W.T. et al. Clinical outcomes of gamma knife radiosurgery in the salvage treatment of patients with recurrent high-grade glioma. *World Neurosurg* 2013;80(6):872–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.02.030.
11. Bokstein F., Blumenthal D.T., Corn B.W. et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in high-grade glioma: judicious selection of small target volumes improves results. *J Neurooncol* 2016;126(3):551–7. DOI: 10.1007/s11060-015-1997-5.
12. Dodoo E., Hoffmann B., Peredo I. et al. Increased survival using delayed gamma knife radiosurgery for recurrent high-grade glioma: a feasibility study. *World Neurosurg* 2014;82(5):e623–32. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.011.
13. Roberge D., Souhami L. Stereotactic radiosurgery in the management of intracranial gliomas. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(2):117–25. DOI: 10.1177/153303460300200207.
14. Clark G.M., McDonald A.M., Nabors L.B. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery with concurrent bevacizumab for recurrent malignant gliomas: the University of Alabama at Birmingham experience. *Neurooncol Pract* 2014;1(4):172–7. DOI: 10.1093/nop/npu028.
15. Malmström A., Grønberg B.H., Marosi C. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
16. Yazici G., Cengiz M., Ozyigit G. et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2014;120(1):117–23. DOI: 10.1007/s11060-014-1524-0.
17. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000–2011 гг. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2013;(13-1):12. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R. et al. Primary malignant tumors of the central nervous system in the Arkhangelsk Region, Russia: structure and dynamics of epidemiological indicators in 2000–2011. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii* = *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2013;(13-1):12. (In Russ.)].
18. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The Diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci* 2014;15(7):11832–846. DOI: 10.3390/ijms150711832.
19. Lawrence Y.R., Wang M., Dicker A.P. et al. Early toxicity predicts long-term survival in high-grade glioma. *Br J Cancer* 2011;104(9):1365–71. DOI: 10.1038/bjc.2011.123.
20. Pichler J., Pachinger C., Pelz M., Kleiser R. MRI assessment of relapsed glioblastoma during treatment with bevacizumab: volumetric measurement of enhanced and FLAIR lesions for evaluation of response and progression — a pilot study. *Eur J Radiol* 2013;82(5):e240–5. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.12.018.
21. Skeie B.S., Enger P.O., Brøgger J. et al. γ knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme.

- World Neurosurg 2012;78(6):658–69. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.03.024.
22. Cheon Y.J., Jung T.Y., Jung S. et al. Efficacy of gamma knife radiosurgery for recurrent high-grade gliomas with limited tumor volume. J Korean Neurosurg Soc 2018;61(4):516–24. DOI: 10.3340/jkns.2017.0259.
23. Nayak L., Reardon D.A. High-grade gliomas. Continuum (Minneapolis) 2017;23(6, Neuro-oncology):1548–63. DOI: 10.1212/con.0000000000000554.
24. Elliott R.E., Parker E.C., Rush C.R. et al. Efficacy of gamma knife radiosurgery for small-volume recurrent malignant gliomas after initial radical resection. World Neurosurg 2011;76(1–2):128–40. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.12.053.
25. Anker C.J., Hymas R.V., Hazard L.J. et al. Stereotactic radiosurgery eligibility and selection bias in the treatment of glioblastoma multiforme. J Neurooncol 2010;98(2):253–63. DOI: 10.1007/s11060-010-0176-y.
26. Cardinale R., Won M., Choucair A. et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(5):1422–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.042.
27. Baumert B.G., Brada M., Bernier J. et al. EORTC 22972–26991/MRC BR10 trial: Fractionated stereotactic boost following conventional radiotherapy of high grade gliomas. Radiother Oncol 2008;88(2):163–72. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.03.025.
28. Fetcko K., Lukas R.V., Watson G.A. et al. Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. Medicine (Baltimore) 2017;96(43):e8293. DOI: 10.1097/MD.00000000000008293.
29. Sheehan J.P., Lee C.-C. Stereotactic radiosurgery for recurrent high-grade gliomas. World Neurosurg 2014;82(5):e593–5. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.042.
30. Koga T., Maruyama K., Tanaka M. et al. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. Cancer 2011;118(17):4193–200. DOI: 10.1002/cncr.27372.
31. Sadik Z.H.A., Hanssens P.E.J., Verheul J.B. et al. Gamma knife radiosurgery for recurrent gliomas. J Neurooncol 2018;140(3):615–22. DOI: 10.1007/s11060-018-2988-0.
32. Crowley R.W., Pouratian N., Sheehan J.P. Gamma knife surgery for glioblastoma multiforme. Neurosurg Focus 2006;20(4):E17. DOI: 10.3171/foc.2006.20.4.11.
33. Regine W.F. The radiation oncologist's perspective on stereotactic radiosurgery. Technol Cancer Res Treat 2002;1(1):43–9. DOI: 10.1177/153303460200100106.
34. Beppu T., Tanaka K., Kohshi K. [Hyperbaric oxygenation for treatment of glioma]. Gan to Kagaku Ryoho 2011;38(6):933–6. Japanese. PMID: 21751528.
35. Dalesandro M.F., Andre J.B. Posttreatment evaluation of brain gliomas. Neuroimaging Clin N Am 2016;26(4):581–99. DOI: 10.1016/j.nic.2016.06.007.
36. Ellingson B.M., Wen P.Y., Cloughesy T.F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. Neurotherapeutics 2017;14(2):307–20. DOI: 10.1007/s13311-016-0507-6.
37. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом. Практическая онкология 2016;(1): 32–40. [Trofimova T.N. Neuroradiology: assessing the efficacy of surgery and combination therapy for gliomas. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2016;(1):32–40. (In Russ.)].
38. Stupp R., Roila F. Malignant glioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20 Suppl 4:126–8. DOI: 10.1093/annonc/mdp151.
39. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 604 с. [Klimanov V.A. Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Part 2. Radiation therapy with proton, ion, neutron beams and beams with modulated intensity, stereotaxis, brachytherapy, radionuclide therapy, optimization, guarantee. Moscow: NRNU MEPhI, 2011. 604 p. (In Russ.)].
40. Bergonie J., Tribondeau L. De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences 1906;143:983–5.
41. Young R.M., Jamshidi A., Davis G., Sherman J.H. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. Ann Transl Med 2015;3(9):121. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.05.10.
42. 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. J Clin Oncol 2010;28(11):1963–72. DOI: 10.1200/jco.2009.26.3541.
43. Galdiks N., Kocher M., Langen K.-J. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. Expert Rev Neurother 2017;17(11):1109–15. DOI: 10.1080/14737175.2017.1375405.
44. Pinho M.C., Polaskova P., Kalpathy-Cramer J. et al. Low incidence of pseudoprogression by imaging in newly diagnosed glioblastoma patients treated with cediranib in combination with chemoradiation. Oncologist 2013;19(1):75–81. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0101.
45. Chamberlain M.C. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. J Neurooncol 2010;101(2):319–23. DOI: 10.1007/s11060-010-0251-4.
46. Sharma M., Juthani R.G., Vogelbaum M.A. Updated response assessment criteria for high-grade glioma: beyond the MacDonald criteria. Chin Clin Oncol 2017;6(4):37. DOI: 10.21037/cco.2017.06.26.
47. Kebir S., Fimmers R., Galldiks N. et al. Late pseudoprogression in glioblastoma: Diagnostic value of dynamic O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET. Clin Cancer Res 2015;22(9):2190–6. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1334.
48. Melguizo-Gavilanes I., Bruner J.M., Guha-Thakurta N. et al. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? J Neurooncol 2015;123(1):141–50. DOI: 10.1007/s11060-015-1774-5.
49. 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. Clin Neuroradiol 2017;28(3):401–11. DOI: 10.1007/s00062-017-0584-x.
50. Jena A., Taneja S., Gambhir A. et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis. Clin Nucl Med 2016;41(5):e228–36. DOI: 10.1097/rlu.0000000000001152.
51. Ma B., Blakeley J.O., Hong X. et al. Applying amide proton transfer-weighted MRI to distinguish pseudoprogression from true progression in malignant gliomas. J Magn Reson Imaging 2016;44(2):456–62. DOI: 10.1002/jmri.25159.
52. 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 Oncol 2016;18(9):1199–208. DOI: 10.1093/neuonc/now058.
53. Sourati A., Ameri A., Malekzadeh M. Radiation Brain Injury. In: Acute Side Effects Radiation Therapy. Springer, 2017. Pp. 27–37. DOI: 10.1007/978-3-319-55950-6_3.
54. Huang R.Y., Rahman R., Ballman K.V. et al. The impact of T2/FLAIR evaluation per RANO criteria on response assessment of recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. Clin Cancer Res 2015;22(3):575–81. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3040.
55. Oppenlander M.E., Wolf A.B., Snyder L.A. et al. An extent of resection threshold

- for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg* 2014;120(4):846–53.
DOI: 10.3171/2013.12.jns13184.
56. Hong B., Wiese B., Bremer M. et al. Multiple microsurgical resections for repeated recurrence of glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 2013;36(3):261–8.
DOI: 10.1097/COC.0b013e3182467bb1.
 57. Ringel F., Pape H., Sabel M. et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol* 2016;18(1):96–104.
DOI: 10.1093/neuonc/nov145.
 58. Shin J.Y., Diaz A.Z. Utilization and impact of adjuvant therapy in anaplastic oligodendroglioma: an analysis on 1692 patients. *J Neurooncol* 2016;129(3):567–75.
DOI: 10.1007/s11060-016-2212-z.
 59. Walker M.D., Alexander E. Jr, Hunt W.E. et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49(3):333–43.
DOI: 10.3171/jns.1978.49.3.0333.
 60. Warren L.E.G., Bussi  re M.R., Shih H.A. Radiation Therapy for Malignant Gliomas: Current Options. In: Gunel J.M., Piepmeyer J.M., Baehring J.M. (eds.) *Malignant Brain Tumors*. Springer, 2016. Pp. 217–231.
DOI: 10.1007/978-3-319-49864-5_14.
 61. Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D. et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4085–91.
DOI: 10.1200/jco.2013.49.6968.
 62. Wheeler C.J. Dendritic cell vaccines to combat glioblastoma. *Expert Rev Neuroth* 2010;10(4):483–6.
DOI: 10.1586/ern.10.26.
 63. Paravati A.J., Heron D.E., Landsittel D. et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era. *J Neurooncol* 2010;104(1):339–49.
DOI: 10.1007/s11060-010-0499-8.
 64. Van Linde M.E., Brahm C.G., de Witt Hamer P.C. et al. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J Neurooncol* 2017;135(1):183–92.
DOI: 10.1007/s11060-017-2564-z.
 65. Carrillo J.A., Hsu F.P.K., Delashaw J., Bota D.A. Efficacy and safety of bevacizumab and etoposide combination in patients with recurrent malignant gliomas who have failed bevacizumab. *Rev Health Care* 2014;5(1):23–32.
DOI: 10.7175/rhc.v5i1.668.
 66. Field K.M., King M.T., Simes J. et al. Health-related quality of life outcomes from CABARET: a randomized phase 2 trial of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2017;133(3):623–31.
DOI: 10.1007/s11060-017-2479-8.
 67. Klobukowski L., Falkov A., Chelimo C., Fogh S.E. A Retrospective review of re-irradiating patients' recurrent high-grade gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(9):563–70.
DOI: 10.1016/j.clon.2018.05.004.
 68. Kazmi F., Soon Y.Y., Leong Y.H. et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2018;142(1):79–90.
DOI: 10.1007/s11060-018-03064-0.
 69. Bartek J., Alattar A.A., Dhawan S. et al. Receipt of brachytherapy is an independent predictor of survival in glioblastoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Neurooncol* 2019;145(1):75–83.
DOI: 10.1007/s11060-019-03268-y.
 70. Chatzikonstantinou G., Zamboglou N., Archavlis E. et al. CT-guided interstitial HDR-brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme: a 20-year single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 2018;194(12):1171–9.
DOI: 10.1007/s00066-018-1358-3.
 71. Thakkar J.P., Dolecek T.A., Horbinski C. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1985–96.
DOI: 10.1158/1055-9965.epi-14-0275.
 72. Chen W.J., He D.S., Tang R.X. et al. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):411–20.
DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.411.
 73. Audureau E., Chivet A., Ursu R. et al. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioblastoma: a decision-tree-based model. *J Neurooncol* 2018;136(3):565–76.
DOI: 10.1007/s11060-017-2685-4.
 74. Hollon T., Nguyen V., Smith B.W. et al. Supratentorial hemispheric ependymomas: an analysis of 109 adults for survival and prognostic factors. *J Neurosurg* 2016;125(2):410–8.
DOI: 10.3171/2015.7.JNS151187.
 75. Minniti G., Armosini V., Salvati M. et al. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2011;103(3):683–91.
DOI: 10.1007/s11060-010-0446-8.
 76. Van Den Bent M.J., Erdem-Eraslan L., Idbaih A. et al. MGMT-TP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5513–22.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1157.
 77. Izquierdo C., Joubert B., Ducray F. Anaplastic gliomas in adults: an update. *Curr Opin Oncol* 2017;29(6):434–42.
DOI: 10.1097/cco.0000000000000409.
 78. Hasan S., Chen E., Lanciano R. et al. Salvage fractionated stereotactic radiotherapy with or without chemotherapy and immunotherapy for recurrent glioblastoma multiforme: A single institution experience. *Front Oncol* 2015;5:106.
DOI: 10.3389/fonc.2015.00106.

Вклад авторов

K.B. Грецких, A.C. Токарев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

K.V. Gretskikh, A.S. Tokarev: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

K.B. Грецких / K.V. Gretskikh: <https://orcid.org/0000-0003-1042-0837>

A.C. Токарев / A.S. Tokarev: <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.02.2021. **Принята к публикации:** 16.11.2021.

Article submitted: 16.02.2021. **Accepted for publication:** 16.11.2021.